AUS DEM INSTITUTE FÜR KREBSFORSCHUNG IN HEIDELBERG
(DIREKTOR: WIRKL. GEHEIMERAT PROF. DR. V. CZERNY)

(2)

DAS WESEN DER BÖSARTIGEN GESCHWÜLSTE

EINE BIOLOGISCHE STUDIE

VON

EMIL VON DUNGERN
UND RICHARD WERNER

AKADEMISCHE VERLAGS-
GESELLSCHAFT m. b. H.
LEIPZIG

Aus dem Institute für Krebsforschung in Heidelberg.
(Direktor: Wirkl. Geheimerat Prof. Dr. V. Czerny.)

Das Wesen der bösartigen Geschwülste

Eine biologische Studie

von

Dr. Emil Frh. v. Dungern
a. o. Professor a. d. Universität,
Chefarzt der biologischen Abteilung

und

Dr. Richard Werner
Privatdozent a. d. Universität,
I. Assistenzarzt des Samariterhauses

LEIPZIG
Akademische Verlagsgesellschaft m. b. H.
1907

Druck von C. Grumbach in Leipzig.

Seiner Exzellenz

Herrn Geheimerat Professor Dr. V. Czerny,

dem tatkräftigen Förderer der Krebsforschung,

gewidmet.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Unter Geschwulst (Tumor) versteht man im allgemeinen die Zunahme des Volumens eines Körperteiles. Eine solche kann jedoch durch die verschiedensten Umstände bedingt sein. In einem Falle handelt es sich um die Wucherung eines oder mehrerer Bestandteile des Organes selbst, in einem andern um eine Anhäufung fremdartiger Gebilde an der betreffenden Körperstelle, in einem dritten überhaupt nur um eine Vermehrung der Flüssigkeit in einem umschriebenen Bezirke.

Das Wort Geschwulst wird jedoch auch in einem engeren Sinne gebraucht, indem man darunter die sogenannten echten Neubildungen versteht. Es sind dies Wucherungen von Zellmassen, die verschieden sind von jenen, welche wir beim Ersatze von Substanzverlusten (Regeneration), bei der Vergrößerung eines Organrestes nach teilweiser Zerstörung des spezifisch funktionierenden Gewebes (kompensatorische Hyperplasie), beim Wachstume eines Organes infolge vermehrter Inanspruchnahme (funktionelle Hyperplasie) oder bei abnormer Volumenszunahme gewisser Körperteile aus unbekannten Ursachen (partieller Riesenwuchs) auftreten sehen, und die prinzipiell auch abgetrennt werden müssen von allen entzündlichen Neubildungen. Die Abgrenzung ist jedoch eine höchst schwierige; sie setzt die Kenntnis des Wesens der Geschwulstbildung voraus.

Der klinische Verlauf der Geschwulsterkrankung bietet mannigfache Formen dar. Selbst die Volumenszunahme steht keineswegs, wie man nach der Benennung des Leidens vermuten sollte, immer im Vordergrunde der Erscheinungen, da die Zellvermehrung mit Gewebszerfall kombiniert sein kann. Dadurch ist es möglich, dass gelegentlich ebensoviel oder mehr Gewebe verschwindet, als neu entsteht. Gemeinsam ist allen echten Geschwülsten der Beginn der Neubildung an einer oder mehreren umschriebenen Stellen des Körpers; in der weiteren Entwicklung des Leidens zeigt sich jedoch ein sehr wichtiger Unterschied. In einem Teil der Fälle treten im Anschluß an die lokale Erkrankung auch im weiteren Umkreise und in anderen Organen Wucherungen ähnlicher Art auf, die Krankheit schreitet schrankenlos weiter. Schließlich erliegt der Körper dem Ansturm der Zellmassen, oder es tritt durch Zerstörung eines lebenswichtigen Organes der Tod ein.

Die Therapie ist diesem schrecklichen Leiden gegenüber häufig machtlos. Nur die vollkommene Vernichtung oder Entfernung des gesamten erkrankten Gewebes verbürgt dauernde Heilung. Da nun schon das Zurücklassen der kleinsten lebensfähigen Reste des Geschwulstgewebes zu neuen Wucherungen führen kann, die wir als Rezidive bezeichnen, so ist es außerordentlich schwer und nur unter den günstigsten Bedingungen im Anfange der Erkrankung möglich, einen dauernden Erfolg zu erzielen. Wir nennen diese Neubildungen bösartige (maligne) Geschwülste.

Leider ist diese furchtbare Erkrankung überaus häufig; so gehen allein im Deutschen Reiche mehr als

40000 Menschen jährlich an ihr zugrunde. Keine Menschenrasse bleibt von ihr völlig verschont.

Man hat auch häufig auf Grund statistischer Erhebungen behauptet, daß die Krebskrankheit in erschreckender Zunahme begriffen sei. Die Vermehrung der notierten Todesfälle an bösartigen Geschwülsten kann jedoch schon darauf beruhen, daß die Zahl der Ärzte zugenommen hat, daß infolge des Kassenwesens mehr Kranke behandelt werden, daß jetzt mehr als früher an Krebs gedacht wird. Für diese Auffassung der Sachlage sprechen vor allem Untersuchungen von de Bovis; seine Statistik zeigt, daß die Zunahme nur auf die schwer diagnostizierbaren Geschwülste der inneren Organe zu beziehen ist, während die Zahl der leicht nachweisbaren Krebse unverändert blieb.

Allein nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Tieren wurden bösartige Neubildungen beobachtet. Die früher geltende Anschauung, daß der Krebs bei Tieren selten sei, ist durch die ausführlichen Zusammenstellungen von Schütz und Sticker als durchaus unzutreffend widerlegt worden. Hunde erkranken nach Schütz sogar verhältnismäßig sehr viel häufiger als Menschen. So kommen z. B. in Berlin auf 10000 Hunde jährlich 50 Krebsfälle, d. h. ungefähr ein 7 mal höherer Prozentsatz, als der durch die Statistik des Kaiserlichen Gesundheitsamtes im Jahre 1898 für die Bevölkerung des Deutschen Reiches festgestellte. Beinahe ebenso häufig, wie der Mensch, erkrankt das Pferd an Krebs, seltener die anderen Haustiere: Rinder, Katzen, Schweine, Schafe, Ziegen. Maligne Neubildungen wurden außerdem bei

anderen Säugetieren, insbesondere bei Mäusen und Ratten, beobachtet. Die Erkrankung ist aber nicht auf Säugetiere beschränkt, sie kommt auch bei anderen Wirbeltieren vor, insbesondere bei Vögeln und Fischen. Bloß bei wirbellosen Tieren ist eine bösartige Geschwulst noch nie wahrgenommen worden.

Die Aufgabe, das Wesen dieses verheerenden Leidens zu ergründen, war keine leichte. Der Zusammenhang der einzelnen Erscheinungen lag nicht ohne weiteres klar zutage. Viele Fragen drängten sich auf, und die Beantwortung jeder einzelnen erforderte langdauernde Untersuchungen und fortgesetzte kritische Beobachtungen. Das wichtigste Problem ist auch heute noch nicht gelöst, über die Ätiologie ist das entscheidende Wort noch nicht gesprochen.

Immerhin ist es gelungen, die ungeheuere Fülle der vieldeutigen und sich manchmal scheinbar widersprechenden Tatsachen zu ordnen und ihren inneren Zusammenhang festzustellen, so daß das Wesen der Erkrankung in genetischer Beziehung enträtselt erscheint. Dadurch hat auch die ätiologische Forschung einige Anhaltspunkte gewonnen, die es ihr ermöglichen, ihre Fragestellungen schärfer zu formulieren.

Wir halten es daher für angezeigt, von diesem Gesichtspunkte aus eine möglichst objektive Darstellung der bekannten Tatsachen und der aus diesen zu ziehenden Schlußfolgerungen zu geben.

Die histologische Untersuchung lehrt, daß die Struktur der malignen Geschwülste keine einheitliche ist, sondern in weiten Grenzen variiert. Es gibt Arten von mali-

gnen Tumoren, die vollständig normalen Geweben ähnlich sehen, während andere wieder keine deutliche Organstruktur besitzen, sondern mehr unregelmäßige Zellwucherungen darstellen.

Bei der Anordnung der Zellen in dem normalen Gewebe lassen sich prinzipiell zwei Typen unterscheiden. Die Zellen können nämlich entweder zu regelmäßigen, mehr flächenhaften und gefäßfreien Verbänden aneinander gelagert sein, die von dem benachbarten Gewebe deutlich abgegrenzt sind, oder sie sind mehr unregelmäßig angeordnet und von Blutgefäßnetzen durchzogen. Auf die erstere Art wachsen vor allem die Deckzellen der Haut (Epidermis) und der Schleimhäute, sowie die Endothelien, welche den Überzug sämtlicher Körperhöhlen und die innerste Wand der Gefäße bilden, ferner die spezifisch funktionierenden Zellen der drüsigen Organe. Man nennt diesen Typus den epithelialen. Die Bindegewebe des Organismus repräsentieren dagegen den zweiten Typus. Die epithelialen Verbände kommen, ihrer Funktion entsprechend, in normalen Organen niemals isoliert vor, sondern stets von gefäßhaltigem Bindegewebe begleitet. Daher unterscheidet man z. B. an den drüsenartigen Organen ein funktionierendes Grundgewebe, das Parenchym, und ein von den Gefäßen durchzogenes Zwischengewebe, das Stroma. Ebenso finden sich bei den meisten Geschwülsten in analoger Weise zwei scharf getrennte Gewebsarten, die auch hier als Parenchym und Stroma aufgefaßt werden können. In andern Fällen sind auch zwei Gewebsarten vorhanden, doch ist die Trennung nicht in gleich scharfer Weise

durchführbar und zwar deshalb, weil die Parenchymzellen nicht in epithelialen Verbänden angeordnet sind. Endlich ist in einzelnen Fällen beobachtet worden, daß das Stroma überhaupt fehlt. Die Geschwulstzellen dringen nur immer weiter in die Lymphspalten des angrenzenden Parenchyms vor, indem sie dasselbe allmählich substituieren. Man findet nun eine ganze Reihe von Übergängen von diesen Formen zu anderen, bei denen das Stroma das Parenchym an Masse weit überragt. Die meisten bösartigen Geschwülste besitzen nur eine Art von Parenchym, doch gibt es auch solche, bei denen dasselbe aus mehreren Zellarten zusammengesetzt ist (Mischgeschwülste). Je nach der Beschaffenheit des Parenchyms unterscheidet man seit Virchows morphologischer Definition bei jenen Tumorarten, welche von der Organstruktur wesentlich abweichen, Karzinome, die nach dem epithelialen Typus gebaut sind, und Sarkome, bei denen dieser nicht ausgeprägt ist.

Es erhebt sich nun die Frage: Woher stammt das Geschwulstgewebe? Bei dem Umstande, daß dieses dem Körper so feindlich gegenübertritt, könnte man versucht sein, zu glauben, die Wucherung bestehe aus fremdartigen Lebewesen, die nur morphologisch in vielen Fällen den Zellen des Organismus ähnlich sehen. In der Tat ist diese Anschauung geäußert worden; sie wurde selbst in den letzten Jahren noch von Kelling zu einer eigenartigen Theorie ausgearbeitet. Kelling stellt sich vor, daß die malignen Geschwülste, speziell solche, die im Magen und Darm ihren Sitz haben, embryonale Gewebe darstellen, die niederen und höheren Tieren entstammen und im fremden Organismus als Parasiten wuchern. Meistens soll

es sich um Keimgewebe des Huhnes, in selteneren Fällen auch um solche von Schafen oder Schweinen handeln, die beim Essen roher Eier oder von rohen Fleischwaren, bei denen embryonales Gewebe mit verarbeitet wurde, in den Menschen gelangen. Kelling stützt seine Anschauung durch Übertragungsversuche, bei denen die Überpflanzung von fremdartigem Keimgewebe bösartige Tumoren erzeugt haben soll, und anderseits durch viele spezifische Blutserumreaktionen, welche das Vorhandensein von fremdartigem Zelleiweiß im Körper der Geschwulstkranken seiner Meinung nach beweisen. Das Ergebnis der Übertragungsversuche wird jedoch von den Pathologen nicht anerkannt, da die erhaltenen Wucherungen von ihnen für durchaus gutartige angesehen werden und außerdem die Möglichkeit vorliegt, daß es sich um zufällige Befunde handelt. Was das Resultat der Serumreaktionen betrifft, so hat v. Dungern auf Grund einer genauen kritischen und teilweise auch experimentellen Untersuchung der benützten Methoden, der Versuchsergebnisse und der aus diesen gezogenen Schlußfolgerungen die Anschauungen Kellings auch vom serologischen Standpunkte aus abgelehnt. Einer der wichtigsten Einwände ist außerdem noch die Tatsache, daß, wie hundertfältige Transplantationsversuche gezeigt haben, im tierischen Organismus artfremde Gewebe, ja selbst solche, welche von bösartigen Geschwülsten anderer Tierarten stammen, früher oder später vernichtet werden.

Johannes Müller hat schon die Meinung ausgesprochen, und viele andere stimmten ihm darin bei, daß das Gewebe der Geschwülste dem Körper selbst entstam-

men müsse, da in vielen Fällen eine weitgehende Ähnlichkeit mit bestimmten Organen besteht. Thiersch und Waldeyer erbrachten den sicheren Beweis dafür, indem sie den Übergang der Deck- und Drüsenepithelien in die Zellkomplexe des Krebses direkt verfolgen konnten. Hauser, Zahn, Israel, Lubarsch kamen zu der Überzeugung, daß der Krebs des Magens und des Dickdarms seinen Ursprung von Deck- und Drüsenepithelien nimmt. Crooke und Siegenbeck beobachteten den Übergang der Leberzellen in Karzinomelemente; und seitdem sind noch viele andere Untersuchungen angestellt worden, die zu ähnlichen Resultaten gelangten. In jüngster Zeit konnte Apolant für eine große Anzahl von ganz verschiedenartigen malignen epithelialen Mäusetumoren den Ursprung aus einem drüsigen Organe, und zwar der Mamma, einwandsfrei dartun. Dabei zeigte sich der direkte Übergang des normalen Drüsengewebes in eine gutartige Wucherung von noch deutlich drüsiger Anordnung und von dieser wieder zu den verschiedenartigsten Formen der bösartigsten Neubildungen. Ganz ähnliche Verhältnisse liegen nach den ausgedehnten Untersuchungen Picks bei dem von Fräulein Plehn entdeckten Schilddrüsenkrebse bestimmter Fische, der Salmoniden, vor.

Freilich ist dieser Nachweis durchaus nicht in allen Fällen leicht. Wir sehen nämlich im histologischen Bilde keineswegs regelmäßig einen allmählichen Übergang des normalen Gewebes in das Tumorgewebe und finden vielmehr gerade bei den bösartigsten Geschwülsten eine deutliche Differenz des Zellcharakters, die schon in allen Teilen des Tumors vollständig ausgebildet sein kann, wenn

dieser zur Untersuchung gelangt. In andern Fällen sehen wir wohl atypische Wucherungen, welche den erwähnten Übergangsbildern entsprechen, die Malignität des Neoplasmas ist aber nicht festzustellen. Endlich sind auch solche Befunde nicht sicher beweisend, bei denen man neben einem voll ausgebildeten Tumor, z. B. einem Hautkrebse, in der Umgebung Veränderungen findet, welche ebenfalls derartigen Übergangsbildern ähnlich sehen, die jedoch mit der malignen Wucherung selbst keinen direkten Zusammenhang haben. Als vollkommen überzeugend kann nur der Übergang des normalen Organgewebes in das Parenchym des bösartigen Tumors betrachtet werden. Anderseits ist es nicht notwendig, daß das Tumorgewebe gerade dem Gewebe desjenigen Organes ähnlich sieht, in welchem die betreffenden Geschwulstteile gefunden wurden, es genügt vielmehr für den Nachweis, daß die Geschwulstzellen dem Körper entstammen, die Konstatierung, daß irgend ein Gewebe des Körpers an irgend einer Stelle sich in das Tumorgewebe umwandelt. Die Geschwulstzellen können ja an irgend einem Punkte des Körpers entstanden und sekundär in andere Organe gelangt sein.

Besonders wichtig ist für die Erkenntnis der Abkunft der bösartigen Geschwülste vom Körpergewebe aber vor allem der Umstand, daß die Karzinomzellen häufig die Funktion der normalen Epithel- oder Drüsenzellen noch beibehalten, so daß über ihre Abstammung kein Zweifel herrschen kann. In zahlreichen Fällen ist die Funktion noch ohne weiteres nachweisbar in Form einer direkt wahrnehmbaren Sekretion. Es gibt Leberkrebse, die eine

gallenähnliche Flüssigkeit sezernieren, auch wenn sie von dem Mutterboden getrennt sind. Man kennt Geschwülste der Schilddrüse, die auch dann, wenn sie schon in andere Organe eingedrungen sind, noch kolloide Substanz, wie die Schilddrüse selbst, produzieren. Mastdarmkrebse können, wenn sie destruierend schon weit in das Nachbargewebe vorgedrungen sind, noch vollkommen ausgebildete Becherzellen mit schleimigem Inhalte besitzen. Viele von der äußeren Haut ausgehende epitheliale Neubildungen (Kankroide) zeigen auch dann, wenn sie in den inneren Organen des Körpers wachsen, noch die charakteristische Eigenschaft, zu verhornen. Bösartige Geschwülste des Knochens bilden Knochenbälkchen, solche des Knorpels Knorpelgewebe. Die Fähigkeit, Pigment zu bilden, welche den Zellen der Pigmentschicht der Netzhaut oder den sogenannten melanotischen (schwarz pigmentierten) Muttermälern zukommt, charakterisiert auch die daraus hervorgegangenen bösartigen Geschwulstgewebe. In andern Fällen müssen wir die Erhaltung der spezifischen Funktion der Geschwulstzellen annehmen, ohne daß sie, wie in den genannten Fällen, morphologisch in Erscheinung tritt. So ist es bekannt, daß die Addisonsche Krankheit bei Geschwülsten der Nebenniere meist fehlt, während tuberkulöse Zerstörung den Ausfall der Nebennierenfunktion bedingt. Auch bei den Karzinomen der Bauchspeicheldrüse bleibt Diabetes (Zuckerharnruhr) häufig aus, während sonst bei Zerstörung dieses Organes stets Zucker im Harne auftritt. Das gleiche gilt für die Funktion der Schilddrüse, wie z. B. ein von v. Eiselsberg mitgeteilter Fall zeigt. Nach der Exstirpation

eines malignen Kropfes traten die bekannten Ausfallserscheinungen (Tetanie und Kachexie) ein. Die Krankheitserscheinungen verschwanden, als eine neue gleichartige Geschwulst sich auf dem Brustbeine gebildet hatte. Die Exstirpation dieser Neubildung hatte wiederum Tetanie zur Folge, die nun aber auch nach dem Heranwachsen eines weiteren Rezidivs bestehen blieb. Es unterliegt demnach keinem Zweifel, daß es Teile des Körpers selbst sind, die in schrankenlose, die Gewebsgrenzen nicht mehr innehaltende Wucherung verfallen und daher in Gegensatz zu dem übrigen Organismus treten.

Durch diese Erkenntnis gewinnt die Geschwulstbildung auch für den Biologen ein ganz besonderes Interesse. Wir stehen hier vor einer ganz einzigartigen Erscheinung. Die alte phylogenetisch (stammesgeschichtlich) festgelegte Ordnung des Zellenstaates wird durchbrochen, wobei einzelne Teile Eigenschaften aufweisen, die im normalen Zelleben nicht zutage treten.

Fast sämtliche Gewebsarten können in die maligne Geschwulstbildung übergehen. Es gibt daher eine ungeheuere Anzahl verschiedenartiger maligner Geschwülste. Wenn es möglich wäre, den Ursprung in jedem einzelnen Falle festzustellen, so würde in der histogenetischen Charakterisierung die beste Grundlage für eine systematische Einteilung der bösartigen Neubildungen gefunden sein. In manchen Fällen ist es aber nicht mit Sicherheit möglich, die Abstammung der nach verschiedenen Richtungen hin veränderten Geschwulstzellen zu erkennen. Es ist daher häufig notwendig, sich mit der morphologischen Bezeichnung zu begnügen. Bis zu einem gewissen Grade läßt auch

die Morphologie auf die Histogenese schließen. Wie schon erwähnt, lassen sich morphologisch zwei große Kategorien differenzieren: die Karzinome und die Sarkome. Im allgemeinen nehmen die ersteren ihren Ursprung von Deck- und Drüsenepithelien, während die letzteren aus den verschiedenen Arten des Bindegewebes hervorgehen. In einzelnen Fällen können aber auch Bindegewebszellen ihre normale Struktur vollkommen verändern und zu epithelialen Verbänden zusammentreten, so daß sie morphologisch Karzinome darstellen. Die vom Endothel der Gefäße und Lymphspalten ausgehenden Geschwülste zeigen gar kein charakteristisches Verhalten, indem sie manchmal wie Karzinome, manchmal wie Sarkome aussehen. Die von den verschiedenen Bindegeweben ausgehenden Geschwülste sind morphologisch meist gut charakterisiert, da die einzelnen Gewebsarten, z. B. Knochen-, Knorpel-, Muskel- oder Schleimgewebe, ferner die aus Rund- oder Spindelzellen zusammengesetzten Bindegewebe sich leichter unterscheiden lassen, als die verschiedenen Epithelien; es läßt sich jedoch nicht mit Sicherheit bestimmen, ob die Bindegewebsarten, von denen die Tumoren ausgingen, ihre spezifischen Eigenschaften schon ausgebildet hatten, oder ob sie nicht volldifferenziert waren wie z. B. Periost oder Perichondrium. Eine entwicklungsgeschichtliche Einteilung der Geschwülste ist nicht durchführbar, da nicht alle Bindegewebe in den verschiedenen Teilen des Organismus aus demselben Keimblatte hervorgehen, und die aus dem Ektoderm hervorgehenden Geschwulstzellen sich morphologisch nicht sicher von den aus dem Entoderm hervorgehenden unterscheiden lassen. Eine praktisch

brauchbare Einteilung kann man durch Kombination der histogenetischen und morphologischen Bezeichnung gewinnen, doch ist dieselbe aus den erwähnten Gründen nicht gleichmäßig durchführbar.

Während die Entwicklung maligner Neubildungen in manchen Organen sehr oft zu konstatieren ist, sind bei anderen nur vereinzelte Fälle in der Literatur verzeichnet. Besonders häufig erkranken z. B. beim Menschen die weiblichen Geschlechtsorgane mit Einschluß der Brustdrüse, einzelne Schleimhautbezirke des Magendarmkanals, die Gesichtshaut, die großen Röhrenknochen, die Lymphdrüsen usw. Ganz außerordentlich selten besteht eine maligne Geschwulst aus Ganglienzellen oder quergestreiften Muskelfasern. Da diese am weitesten ausdifferenzierten Zellen die geringste Regenerationsfähigkeit im Körper besitzen, so kann man daran denken, die fehlende Anlage zu maligner Geschwulstbildung von ihrer mangelhaften Wucherungsfähigkeit abzuleiten. Ganz allgemein ist ein Zusammenhang von Regenerationsfähigkeit und Disposition zu malignem Wachstume jedoch nicht zu konstatieren. So geraten die Leberzellen trotz ihrer beträchtlichen Regenerationsfähigkeit nur selten in schrankenloses Wachstum, die Drüsen der Magenschleimhaut dagegen viel häufiger, obgleich nach Verletzung der Schleimhaut nur geringfügige, meist unvollkommene Regeneration eintritt, so daß die Magengeschwüre nur mit Narben ausheilen. Für die Tatsache, daß die Häufigkeit der Entwicklung maligner Tumoren in den verschiedenen Geweben in so hohem Grade differiert, ist eine einheitliche Ursache überhaupt nicht zu finden.

Betrachten wir die Kasuistik der bei Tieren vorkommenden malignen Neubildungen, so finden wir auch hier die verschiedenartigsten, aus der menschlichen Pathologie bekannten Formen. Welche Organe besonders bevorzugt sind, ist nicht leicht zu beurteilen, da das Material verhältnismäßig beschränkt ist und außerdem auch nicht immer in gleicher Weise gewonnen wird. Werden die Beobachtungen an lebenden Haustieren gemacht, so überwiegen natürlich die Hautkarzinome oder andere leicht sichtbare Geschwülste. Die in der Literatur verzeichneten Befunde können kein richtiges Bild geben, da die interessanteren und selteneren Fälle natürlich verhältnismäßig häufiger beschrieben werden, als die alltäglichen. Die Obduktionen geben bessere Auskunft, da die inneren Organe ebenso zur Geltung kommen, wie die äußeren, und eine spezielle Auswahl der Fälle viel weniger als Fehlerquelle in Betracht kommt. Leider gelangen aber im allgemeinen nur die Sektionsberichte einzelner Institute zur öffentlichen Kenntnis, so daß wir über ein verhältnismäßig geringes Material verfügen. Im pathologischen Institut der Tierarzneischule in Berlin wurden z. B., nach den Mitteilungen von Schütz, in 14 Jahren 1241 Hunde obduziert. Von diesen fanden sich 69, das heißt 5,4%, mit Krebs behaftet. Es wurden ermittelt: 13 primäre Krebse an der äußeren Decke (20,4%), 30 Krebse am Urogenitalapparate (26,6%), 26 im Digestionstraktus (25,8%) und 27 im Respirationsapparate (26%). Es fällt hier auf, daß der Respirationstraktus beim Hunde ungleich häufiger erkrankt, als wir es am Menschen zu sehen gewohnt sind; die gleiche Erscheinung wird auch für das

Pferd berichtet, während sie beim Rinde nicht zu beobachten ist. Zungenkrebs ist bei Hunden noch nie gesehen worden, auch Magenkrebs ist sehr selten. Bei Pferden ist eine besondere Prädilektionsstelle die Oberkieferhöhle. Auch Lippenkrebs ist bei diesen Tieren schon gefunden worden. Im allgemeinen gehört aber diese bei Menschen so häufige Form des Karzinomes bei den Haustieren zu den größten Seltenheiten. Um so öfter erkranken die Rinder an Karzinomen, welche von den Augenlidern ausgehen, besonders vom inneren Winkel der Lidspalte. Bei Mäusen hat man, seitdem man genauer darauf achtet, auch schon sehr verschiedene Organe befallen gefunden. Allein die weitaus überwiegende Zahl der beobachteten malignen Tumoren nehmen ihren Ursprung von der Brustdrüse. Fast alle bei Hühnern konstatierten Geschwülste gingen von den Ovarien aus, doch sind in vereinzelten Fällen auch andere Formen nachgewiesen. Bei den Salmoniden ist fast stets die Schilddrüse der Sitz der primären Erkrankung. Aus diesen wenigen Beispielen ist schon zu ersehen, wie außerordentlich die Prädilektionsstellen für die Entstehung maligner Tumoren bei den einzelnen Tieren variieren.

Häufig ist das Gewebe, von dem die malignen Geschwülste ihren Ausgang nehmen, kein normales physiologisches Körpergewebe, in vielen Fällen hat man beobachtet, daß schon vor Entstehung der bösartigen Wucherung an der betreffenden Stelle des Organes abnorme Zustände herrschten, und zwar kommen hier drei Möglichkeiten in Frage. Entweder handelt es sich um Prozesse, die bei der Entwicklung des Organismus sich abgespielt

haben, oder um solche, die durch traumatische oder andere Schädlichkeiten während des Lebens hervorgerufen wurden, oder endlich um Vorgänge, bei denen fremdes, aber außerordentlich nahe verwandtes Gewebe in den Körper gelangt, wie beim Eindringen der Placentarzellen in die Wand des graviden Uterus.

Schon im Jahre 1835 hat Hawkins beschrieben, daß Hautkrebs aus Narben sich entwickeln kann. In der englischen Marine waren furchtbare Geißelungen zur Bestrafung der Matrosen üblich. Es entstanden dadurch häufig fingerdicke Narben, die ein förmliches Netzwerk auf dem Rücken dieser Leute bildeten. Aus diesen Narben gingen hin und wieder Karzinome hervor und zwar auffallenderweise öfters an mehreren Stellen gleichzeitig, so daß an dem Zusammenhange zwischen Geschwulstentwicklung und Narbenbildung nicht gut gezweifelt werden kann. Seit jener Zeit sind ähnliche Beobachtungen bei Narben, die aus andern Gründen entstanden waren, nicht selten zur Kenntnis der Ärzte gelangt. Dabei ist es bemerkenswert, daß die Narben sehr lange Zeit bestehen können, ohne sich zu verändern, und dann doch noch den Boden für Karzinome abgeben. Ein von v. Bergmann mitgeteilter Fall illustriert dieses Verhalten am besten. Ein Mädchen verbrennt sich im Alter von 4 Jahren an offener Flamme, indem es in einen Ofen fällt; es entsteht im Anschluß an diese Verbrennung eine kolossale Narbe, die von der Achselhöhle bis zur Hüfte reicht. Erst im 40. Lebensjahre entwickelt sich aus ihr ein Karzinom von enormen Dimensionen. Durant, der 90 Fälle von Narbenkrebs untersuchte, gibt auch an, daß diese Tu-

moren fast immer erst nach dem 40. Lebensjahre entstehen. Die Statistik lehrt, daß bösartige Neubildungen in der Tat aus allen möglichen Narben hervorgehen können, am häufigsten aber aus großen Brandnarben. Schädigungen der Narben scheinen die Neigung zur Karzinomentwicklung zu erhöhen. Die Karzinome können aber auch von Stellen ausgehen, die nach Verletzungen ohne sichtbare Narben ausgeheilt sind. Die histologischen Veränderungen des Gewebes brauchen demnach keine besonders hochgradigen zu sein. Die aus Narben hervorgehenden Krebse sind meist verhältnismäßig gutartig; sie wuchern mehr oberflächlich und gehen seltener in andere Organe über.

Noch häufiger als im Anschlusse an Narbenbildungen sieht man bösartige Geschwülste aus entzündlich veränderten Geweben hervorgehen. So werden z. B. die Hautkrebse der Extremitäten nach v. Bergmann immer durch andere Veränderungen der Haut, darunter vorwiegend solche entzündlicher Natur, eingeleitet. Auch an andern Körperteilen kommen chronische entzündliche Prozesse, vor allem tuberkulöse (Lupus) und syphilitische Effloreszenzen als Vorläufer der malignen Wucherung in Betracht. In vielen Fällen mag auch hier Narbenkarzinom vorliegen, in andern aber sieht man die bösartige Geschwulst sich im floriden Stadium der Erkrankung, ehe es zur Narbenbildung gekommen ist, entwickeln; es ist hier freilich immer schwer zu unterscheiden, ob nicht doch eine ganz kleine Narbenbildung vorliegt. Nach Bayha sind die aus floridem Lupus hervorgehenden Krebse verhältnismäßig bösartig im Gegensatz zu den Narben-

krebsen. Auch können diese Karzinome schon in frühem Lebensalter auftreten, während der Narbenkrebs in der Regel erst in späteren Jahren einsetzt. So teilt Nielsen einen Fall bei einem neunjährigen Mädchen mit und gibt an, daß Lupuskarzinom mehrfach vor dem 30. Lebensjahr beobachtet wurde.

Sehr auffallend ist auch der Zusammenhang des Zungenkarzinomes mit der sogenannten Psoriasis linguae. Es handelt sich bei dieser Erkrankung der Zunge, die dem Auftreten des Karzinomes vorausgeht, um weiße Flecken, die aus der mächtig verdickten Epithelschicht bestehen. Diese verhalten sich im allgemeinen ganz gutartig, sie können jahre-, ja jahrzehntelang getragen werden. Dementsprechend sind die Papillen und die Schleimhautdrüsen unter dem verdickten Epithel für gewöhnlich ganz normal. In manchen Fällen gehen aber aus diesen Veränderungen echte Karzinome hervor. v. Bergmann fand auch Übergänge zwischen der Psoriasis und dem Karzinom: verlängerte Papillen der Schleimhaut und ein kulissenartiges Hineinwachsen derselben bis in die Muskulatur der Zunge. Einmal sah er aus einem einzigen weißen Flecken auf der einen Seite ein Papillom (gutartige Zottengeschwulst) auf der andern Seite ein echtes Karzinom entstehen.

Eine allgemein bekannte und viel zitierte Erscheinung ist das Auftreten von Lippenkrebs an den rissigen und entzündlich gereizten Schleimhautstellen der Unterlippe bei Pfeifenrauchern. Auch sonst sind Entzündungen, welche durch dauernde Einwirkungen bestimmter Chemikalien hervorgerufen werden, oft als Vorläufer bösartiger

Neubildungen beobachtet worden. Bekannt sind ja die Karzinome, die bei Schornsteinfegern, Teer- und Paraffinarbeitern vorkommen. Der Krebsentwicklung geht hier eine chronische Dermatitis voraus, die sogenannte Ruß- oder Paraffinkrätze. Der Sitz dieser Hautentzündung ist mit Vorliebe der Hodensack, dann auch der Unterarm manchmal der Oberschenkel oder die Gürtelgegend. Die reizende Substanz ist sowohl im Ruß, wie im Teer, wie im rohen Paraffin enthalten. Die Arbeiter, welche nur mit fertigem Paraffin zu tun haben, erkranken nach Volkmann nie. Die Hautkrankheit tritt aber durchaus nicht bei allen Arbeitern auf, sondern nur bei einzelnen, welche eine besondere Disposition dazu besitzen. Es entsteht zuerst ein einfaches nässendes Ekzem, allmählich wird die Haut rissig und es bilden sich Verdickungen der Epidermis von warzenartiger Gestalt, die wieder verschwinden können und dabei pigmentfreie Narben hinterlassen. Meist entwickelt sich kein Karzinom; in einzelnen Fällen aber, besonders wenn die rissigen Epithelverdickungen noch weiter gereizt werden, entsteht ein Geschwür mit harten Rändern, das als Karzinom immer weiter in die Tiefe dringt. Histologisch handelt es sich häufig um papillär gebaute, stark verhornte Krebse, die besonders durch ihre flächenhafte Ausdehnung ausgezeichnet sind, ohne daß die atypischen Epithelwucherungen von der gesunden Umgebung scharf abgegrenzt werden. Die Wucherungen, sowohl die krebsigen wie die einfach papillären, sind häufig stark pigmentiert. Die Karzinome treten meist am Hodensack auf, oft multipel, so daß an verschiedenen Stellen der Haut gleichzeitig Karzinome sichtbar werden. Sie

sind ebenso, wie die Narbenkrebse, relativ gutartig und erstrecken sich nicht auf innere Organe.

Auch die chronische Entzündung der Haut, welche sich nach langjähriger, wenn auch schwacher Einwirkung von Röntgenstrahlen einstellt, führte in einigen Fällen zur Entwicklung von echten Karzinomen. Bei längerer Beschäftigung mit den Röntgenstrahlen, insbesondere bei mangelhafter Beobachtung der nötigen Vorsichtsmaßregeln, entwickelt sich eine chronische Entzündung der Haut, bei welcher es zur Narbenbildung im Corium und zu einer eigenartigen Veränderung der Beziehungen zwischen diesem und der Epidermis kommt, indem das Epithel der Oberhaut seine scharfe Grenze gegen das Bindegewebe verliert und mehr oder weniger regellos in die Tiefe wuchert. Dies ist jedoch nur dann der Fall, wenn die Reizung keine zu starke war, da sonst atrophisierende Prozesse im Vordergrunde stehen. Kommt es jedoch zur Hyperplasie, dann entwickelt sich eine zunehmende Verdickung des epithelialen Überzuges der Haut und vor allem eine Vertiefung und Aufsplitterung der Epidermispapillen. Aus solchen atypisch gebauten Hautstellen gehen nach jahrelangem Bestehen bösartige Wucherungen der Epidermisepithelien hervor, die allmählich einen deletären Verlauf nehmen, wie wir ihn eingangs beschrieben haben. Seltener entwickelt sich aus dem hyperplastischen Bindegewebe eine sarkomatöse Neubildung.

Die Grundlage entzündlicher Gewebsveränderungen für die Entstehung bösartiger Geschwülste ist auch bei den Karzinomen der Gallenblase und der Gallenwege besonders in die Augen springend. Diese Krebse kommen

häufiger bei Frauen vor, als bei Männern. Bekanntlich erkrankt das weibliche Geschlecht auch weit öfter an Gallensteinen, wohl vor allem deshalb, weil der Druck des Korsetts den Abfluß der Galle beeinträchtigt. Es ist also eine gewisse Parallele zwischen dem Auftreten der Gallensteine und dem Vorkommen des Krebses der Gallenwege unleugbar vorhanden, um so mehr, als man bei der Mehrzahl der Fälle von Gallenblasenkarzinom auch Steine findet. Die Bildung der Gallensteine scheint auch dem Entstehen des Karzinomes vorauszugehen. Dafür sprechen in erster Linie direkte klinische Beobachtungen, dann aber auch die Erfahrungen Siegerts, der Gallensteine viel häufiger bei Krebsen fand, die von der Gallenblase selbst ausgegangen waren, als in jenen Fällen, in denen ein Karzinom sekundär auf diese übergegriffen hatte. Die Wand der Gallenblase ist bei Gegenwart großer oder zahlreicher Steine sehr wesentlich verändert, es können sich daselbst hypertrophische Prozesse namentlich am Epithel und in der Muskulatur abspielen, oder auch durch Decubitus oder Abszeßbildung entstandene atrophisierende narbenbildende Entzündungsherde vorfinden. Oft ist eine Kombination beider Vorgänge zu konstatieren.

In der Harnblase ist ein Zusammenhang zwischen Steinbildung und der Entwicklung von malignen Tumoren nicht nachweisbar. Das ist auch nicht wunderbar, wenn man bedenkt, daß die Veränderungen, welche die Blasensteine in der Wand der Harnblase hervorrufen, nicht im entferntesten so eingreifend sind, wie jene, welche durch eine langbestehende Cholecystitis mit Steinbildung an der Gallenblasenwand entstehen. Dafür aber kommt in der

Harnblase eine interessante Erkrankung als häufiger Vorläufer des Karzinomes vor, welche durch die Eier und Embryonen eines Rundwurmes (Bilharzia haematobium) erzeugt wird. Durch Einlagerung der Eier in die Schleimhaut der Harnblase kommt es zunächst zu einer entzündlichen Reizung der Schleimhaut (Cystitis), die gewöhnlich mit einer Wucherung des Schleimhautgewebes verbunden ist. Meist besteht eine derartige Hypertrophie ziemlich gleichmäßig über die ganze Blase verbreitet, doch kommen auch nicht selten daneben lokale Geschwülste vor, und zwar sowohl gutartige papilläre, wie bösartige, meist Karzinome, aber auch Sarkome. Ein Zusammenhang der Karzinomentwicklung mit der Bilharzia-Cystitis ist zweifellos anzunehmen, da die Blasenkarzinome nach den Untersuchungen Goebels, der sehr eingehende Studien über diese Krankheit gemacht hat, in Ägypten, wo die Bilharzia so außerordentlich unter den Fellachen verbreitet ist, sehr viel häufiger vorkommen, als in Europa. Ähnliche Verhältnisse scheinen auch bei jenen Blasenkarzinomen vorzuliegen, die nach den Beobachtungen Rehns bei Anilinarbeitern gehäuft vorkommen.

Bemerkenswert ist ferner, daß am Uterus, der ja so häufig Sitz von Karzinomen ist, gerade jene Stellen besonders oft den Ausgangspunkt bilden, welche erfahrungsgemäß auch sonst die meisten pathologischen Veränderungen aufzuweisen haben; wir meinen jenen Teil des Uterus, der in die Scheide ragt, die Cervix, welche äußeren Schädlichkeiten, namentlich bei der Geburt, besonders ausgesetzt ist. Die klinische Erfahrung lehrt ferner, daß beim Magenkarzinome ebenfalls häufig der

eigentlichen Krebsentwicklung das gewöhnliche peptische Magengeschwür vorausgegangen ist. Auch das Rektumkarzinom entwickelt sich häufig, nachdem vorher chronisch entzündliche Veränderungen oder Hämorrhoiden, eventuell auch Polypen jahre-, ja dezennienlang bestanden haben. Freilich ist man in sehr vielen Fällen nur auf die Angaben der Patienten angewiesen, und nur einzelne Beobachtungen gestatten einen direkten klinischen Nachweis dieses Zusammenhanges.

Bei der Mamma, aus der ja besonders häufig Karzinome hervorgehen, läßt sich mitunter nachweisen, daß chronische oder akute entzündliche Prozesse vorausgegangen sind. Mammakarzinome kommen nicht nur bei Frauen, welche geboren und die mit der Schwangerschaft einhergehende Hypertrophie der Milchdrüsen durchgemacht haben, sondern auch bei solchen vor, bei denen die Milchdrüsen niemals funktionierten, nach manchen statistischen Angaben bei letzteren sogar besonders häufig (Weinberg). Hier wird man aber auch daran denken müssen, daß vielleicht die bei jeder Menstruation eintretenden Zirkulationsschwankungen Veränderungen des Gewebes veranlassen können. Analoge Gesichtspunkte wären auch bezüglich der Ovarien und des Uterus in Betracht zu ziehen; speziell bei den Eierstöcken können ja leicht im Anschlusse an die physiologische Funktion geringe Störungen auftreten, die zu Gewebsveränderungen Veranlassung geben. Ebenso können wir vermuten, daß ein Knochensarkom von einer entzündlich veränderten Stelle ausgeht, wenn wir sehen, daß es nach einem Trauma plötzlich emporwuchert. Allerdings kann man sich auch vorstellen, daß in solchen

Fällen schon ein kleiner Sarkomkeim vorhanden war, der durch die Verletzung zu vermehrtem Wachstume gebracht wurde.

Bei vielen malignen Tumoren ist es jedoch nicht möglich, irgend eine Vorerkrankung des Ausgangsorgans nachzuweisen. Auf scheinbar vollkommen normalem Boden kann ein Karzinom des Pankreas, der Niere, ein Sarkom der Netzhaut, ein Gliosarkom des Gehirnes sich entwickeln. Nun gibt es jedoch außer den erworbenen Veränderungen der Gewebe auch solche, die angeboren sind und welche wir auf eine Störung der Keimentwicklung zurückführen müssen. Die Abweichung von der Norm kann entweder darin bestehen, daß ein Organteil an einem ungewöhnlichen Orte auftritt, oder daß eigenartige Gewebe vorhanden sind, welche wir im normalen Körper überhaupt nicht finden. Als Beispiel für den ersteren Fall seien die verhältnismäßig häufig auftretenden malignen Adenome genannt, die aus verlagertem Nebennierengewebe hervorgehen und sich meist in der Niere entwickeln. Es muß aber gleich betont werden, daß durchaus nicht alle abgesprengten Keime Geschwülste bilden. Viele bleiben das ganze Leben hindurch reaktionslos liegen. Die Geschwülste, die sich aus verlagertem Nebennierengewebe entwickeln, gehen in ihrem Wachstum mit jenem des Organismus nicht parallel, sie entstehen vielmehr meist erst in höherem Lebensalter, nach dem 50. Jahre. Ein Beispiel für die andere Gruppe sind die bekannten pigmentierten Warzen, aus denen ja so häufig die äußerst malignen, pigmentzellenhaltigen Geschwülste hervorgehen.

Der Zusammenhang der Geschwülste mit Mißbildun-

gen ist besonders klar bei den teratoiden Geschwülsten, zu denen auch gewisse Mischgeschwülste gehören. Die Teratoide treten an gewissen Prädilektionsstellen auf. Besonders bevorzugt sind die Geschlechtsdrüsen (Ovarien und Hoden). Manche dieser Tumoren bestehen aus allen möglichen Geweben der drei Keimblätter; Bindegewebe, Fettgewebe, Knorpel, Knochen, glatte und quergestreifte Muskulatur, Schleimdrüsen, Schilddrüsensubstanz, Flimmerepithel, Gliagewebe kann in ihnen gefunden werden. Bei den Dermoidcysten überwiegt das äußere Keimblatt. Der komplexe Bau weist darauf hin, daß die Entwicklungsstörung in einem sehr frühen Stadium der Embryogenese stattgefunden hat. Es handelt sich hier sonach um embryonales Gewebe, das vor der Ausdifferenzierung aus dem organischen Verbande des übrigen Organismus getrennt worden ist. Die Differenzierung findet unter den abnormen Bedingungen trotz der Ausschaltung statt. Die Entwicklung der Zellcharaktere stimmt im allgemeinen mit jener überein, welche dem Alter des Organismus entspricht. So findet man in manchen Dermoiden lange, vollentwickelte Haare und gut ausgebildete Zähne. Manchmal kann das mit der Differenzierung verbundene Wachstum aber auch verlangsamt sein, so daß die auf der Mißbildung beruhende Geschwulst erst im späteren Lebensalter sichtbar wird. Diese Geschwülste sind im allgemeinen gutartig. Es können aber aus ihnen auch durchaus bösartige Formen hervorgehen. Meist findet die Umwandlung des benignen Wachstums in das maligne an einer bestimmten Stelle statt und erstreckt sich dann für gewöhnlich auch nur auf ein einziges Gewebe, so daß echte

Karzinome oder Sarkome, nicht Mischgeschwülste entstehen. Die Teratoide können aber manchmal auch in ihrer Totalität bösartig werden, indem sie dann in allen ihren Teilen in das Nachbargewebe eindringen und auch andere Organe befallen, so daß man gelegentlich, wie Pick anführt, in der Leber Gliagewebe und zentralkanalähnliche Epithelgänge und in einer retroperitonealen Lymphdrüse einen Röhrenknochen mit Knochenmark finden kann.

Bei den Karzinomen fehlen meist alle Anhaltspunkte für die Entstehung auf dem Boden einer solchen Entwicklungsstörung. Es gibt aber eine sehr interessante Erkrankung der Haut, das sogenannte Xeroderma pigmentosum, welche nur als eine derartige Entwicklungsstörung gedeutet werden kann und bei der aus den abnormen Gewebsteilen direkt multiple Karzinome hervorgehen. Diese merkwürdige Krankheit ist 1870 von Kaposi zum erstenmal beschrieben worden, und bis jetzt sind etwa 100 Fälle davon bekannt. Es handelt sich um eine angeborene Mißbildung der Haut. Man findet Nester von Epithelzellen unterhalb des Stratum cylindricum in dem Papillarkörper der Cutis, d. h. unterhalb der normalen Epitheldecke der Haut. Zuerst sind sie äußerlich gar nicht sichtbar. Im ersten oder zweiten Lebensjahre pflegen sie sich aber zu pigmentieren, so daß auf der Haut gelbe Flecken, ähnlich den bekannten Leberflecken, erscheinen, die der Haut ein scheckiges Aussehen verleihen. Bemerkenswert ist, daß die Pigmentierung zunächst nur im Gesicht und an den Händen auftritt, ein Verhalten, das man auf den Einfluß der Belichtung zurückführt. Im

Verlaufe der Erkrankung pflegen sich aber auch die von den Kleidern bedeckten Hautpartien zu pigmentieren. Die Krankheit zeigt ein hereditäres Moment, indem öfters mehrere Geschwister mit ihr behaftet sind. Es ist nun nachgewiesen, daß gerade aus diesem verlagerten, abnormen Epithele schon bis zum 5. und 6. Lebensjahre echte Karzinome an vielen Stellen hervorgehen, welche genau wie andere Krebse die inneren Organe befallen. Nach Borrmann sollen überhaupt alle nicht verhornenden Hautkrebse aus abgesprengten Keimen der Haut hervorgehen. Borrmann schließt auf diesen Ausgangspunkt daraus, daß er kleine vollkommen ausgebildete Karzinome im Corium gefunden hat, die mit der Epidermis in keiner Weise in Verbindung standen. Ein sicherer Beweis für diese Anschauung liegt freilich nicht vor, da die histogenetische Charakterisierung dieser Tumoren rein morphologisch eine ungemein schwierige ist und erst festgestellt werden müßte, daß diese Tumoren wirklich nur aus Geweben abgeleitet werden können, die normalerweise in den tieferen Schichten der Cutis nicht vorkommen. In andern Fällen ist außerdem ein direkter Zusammenhang mit der Oberhaut gefunden.

Außer den früher als Ausgangspunkt für maligne Tumoren genannten teratoiden Geschwülsten, die man mit Sicherheit auf eine Störung der Keimentwicklung zurückführen kann, gibt es auch solche benigne Tumoren, deren Ursprung noch völlig dunkel erscheint oder bei denen eine Entstehung während des späteren Lebens, z. B. durch Verletzung, sichergestellt ist. Als Beispiel der ersteren seien die Uterusmyome, als Paradigma der letzteren ge-

wisse Atherome, Polypen, sowie manche Adenomformen genannt. Auch aus solchen abnormen Bildungen können sich maligne Tumoren entwickeln. Dabei liegen die Verhältnisse ganz ähnlich wie bei den Teratomen. Es kann sich aus einem oder mehreren Bestandteilen Karzinom, Sarkom oder auch ein maligner Mischtumor bilden; endlich können ausnahmsweise vollständig gutartig wachsende Geschwulstgewebe ohne Änderung des morphologischen Bildes bis zu einem gewissen Grade bösartig werden.

Geschwülste kommen auch häufig angeboren vor. Meist handelt es sich um gutartige, in seltenen Fällen wurden aber auch echte maligne Sarkome oder Karzinome bei neugeborenen Kindern beobachtet. Auch diese Bildungen sprechen nicht mit Sicherheit für die Entstehung der betreffenden malignen Tumoren aus Keimversprengungen oder sonstigen Entwicklungsstörungen, da der Embryo äußeren Einflüssen keineswegs ganz entzogen ist. Es kommt somit auch für die Genese der kongenitalen malignen Tumoren normales, versprengtes oder mißbildetes und traumatisch oder entzündlich verändertes Gewebe in Betracht.

Ein eigenartiger, auch in gewissem Sinne pathologischer Prozeß, der sich bei allen Individuen abspielt, und der eine Aufbrauchserkrankung aller funktionierenden Organe darstellt, ist jene Veränderung des Gewebes, die wir als das Altern desselben bezeichnen. Es ist eine längst bekannte und durch hundertfältige Erfahrung beglaubigte Tatsache, daß bösartige Geschwülste im Alter viel häufiger sind, als in der Jugend. Diese Beobachtung gilt vor allem für die Karzinome, die epithelialen Krebse, viel

weniger für die aus dem Bindegewebe hervorgehenden Sarkome. Lubarsch fand z. B. unter 563 Fällen von Karzinomen 212 unter 50 Jahren (37,6%) und 351 über 50 Jahre (62,4%). Betrachten wir die einzelnen Organe gesondert, so zeigt sich das gleiche Verhalten. Für die Hautkarzinome wird von vielen Autoren das 40. bis 60. Lebensjahr als das häufigste angegeben, von anderen wieder das 60. bis 70. Diese absoluten Häufigkeitsmaxima können uns aber kein richtiges Bild von dem vermehrten Vorkommen im Alter geben, da das Verhältnis der Karzinomkranken zu den in den einzelnen Jahrzehnten lebenden Menschen nicht zur Geltung kommt. Da weniger Individuen von 70 Jahren gleichzeitig am Leben sind, als solche von 50, so werden schon aus diesem Grunde Karzinome bei 70jährigen seltener vorkommen, als bei 50jährigen, auch dann, wenn 70jährige verhältnismäßig häufiger an Karzinom erkranken. Man muß daher die absoluten Zahlen der von Karzinom befallenen Jahrgänge mit dem jeweiligen Bevölkerungszustand in Beziehung setzen. Die dadurch gewonnenen relativen Häufigkeitsmaxima entsprechen dem wirklichen Verhältnis; sie liegen erheblich höher als die absoluten. Die Kurve der relativen Häufigkeit steigt bis in das achte Jahrzehnt. Erst gegen das 80. Jahr tritt wieder eine Abnahme ein, wohl deshalb, weil jene Individuen, bei denen die Bedingungen zur Karzinomentstehung vorhanden waren, schon vorher erkrankt sind. Für die in der Mamma, im Uterus, im Magen, in der Schilddrüse auftretenden Krebse liegen die Verhältnisse ähnlich. Bei den Karzinomen der Tiere ist die Altersdisposition für die Karzinombildung meist

ebenso deutlich erkennbar, wenn man die gesamte Lebensdauer der betreffenden Tiere für die Bewertung der Altershöhe berücksichtigt.

Tietze hat in jüngster Zeit in der Mamma alternder Frauen auch mikroskopische Veränderungen im Epithel der Brustdrüsen nachgewiesen und die Vermutung ausgesprochen, daß sie zur Karzinomentwicklung direkte Beziehungen haben. Es handelte sich um atypische Gebilde, welche Cystadenomen (gutartigen Drüsenwucherungen mit Bildung von Hohlräumen) ähnlich sehen. Ob aber aus diesen Abnormitäten Karzinome entstehen, ist freilich nicht festgestellt. Immerhin darf man aber mit dieser Möglichkeit rechnen, da aus den echten Cystadenomen der Mamma bekanntlich nicht selten (in etwa 10%) Karzinome hervorgehen. Die Altersdisposition für manche maligne Tumoren beweist aber nicht mit Sicherheit, daß es die spezifischen Altersveränderungen der Gewebe sind, welche die Entstehung des Karzinomes begünstigen. Man darf nicht vergessen, daß auch die Gelegenheit, lokale entzündliche oder traumatische Gewebsveränderungen zu akquirieren, im Alter länger bestanden hat. Anderseits ist selbst die Anschauung vertreten worden, daß nicht das gealterte Gewebe selbst zur Karzinombildung disponiert ist, sondern im Gegenteil jene Teile des Organismus, welche dem Altersprozesse verhältnismäßig am wenigsten anheimgefallen sind.

Prinzipiell zu unterscheiden von allen bisher besprochenen normalen und pathologischen Geweben des Organismus ist das Choriongewebe, welches, streng genommen, nicht demselben Organismus angehört, sondern

während der Schwangerschaft vom Embryo gebildet wird. Das Chorion ist bekanntlich die äußerste Eihülle, welche dazu dient, die Verbindung zwischen dem Blutgefäßsystem des Embryos und dem der Mutter herzustellen. Zu diesem Behufe treibt das Chorion wurzelförmig verzweigte Zotten in das Muttergewebe und kann schon normalerweise bis tief in die Muskulatur der Gebärmutter eindringen, während Schleimhaut und Muskulatur durch mächtige Wucherungen aufgelockert erscheinen. Histologisch unterscheidet man an den Chorionzotten zwei Arten von Zellen, die Langhansschen und das sogenannte Syncytium. Erstere sind kleine, ausgesprochen polyedrische, scharf konturierte, epithelial angeordnete Zellen, das Syncytium besteht aus vielkernigen, vakuolisierten Protoplasmamassen, die in die kleinen Gefäße besonders leicht eindringen und sie ausfüllen können. Im allgemeinen finden die Wucherungen des Chorions mit der Geburt ihren Abschluß. Zwar werden nicht selten Zellen in die Blutbahn der Mutter verschleppt, doch gehen sie in den inneren Organen meist spurlos zugrunde. In einigen Fällen hört aber das Wachstum des Chorions nach Beendigung des Geburtsaktes nicht auf; es kommt zu Wucherungen, welche in manchen Fällen einen ausgesprochen malignen Charakter annehmen. Eine besondere Form der vom Chorion ausgehenden Geschwülste ist die sogenannte Blasenmole, die schon in den ersten Monaten der Schwangerschaft sich ausbilden kann und meist zum Absterben und zur Auflösung des Fötus führt. Auch dieses cystisch degenerierte Gewebe kann in schrankenloses Wachstum verfallen. Endlich können auch aus dem Choriongewebe echte Karzi-

nome entstehen. Die Langhansschen Zellen überwuchern dabei die Riesenzellen des Syncytiums und verändern die Art ihrer Lagerung. Während sie sonst ganz unregelmäßig orientiert sind, wachsen sie jetzt in soliden Epithelsträngen nach Art echter Karzinome. Neuere Untersuchungen haben gelehrt, daß häufig gleichzeitig eine eigenartige cystische Degeneration im Ovarium besteht, welche mit einer Vermehrung des sogenannten Luteins einhergeht. Es ist dies jene Substanz, welche im Anfange der Schwangerschaft im Eierstock an jener Stelle auftritt, an der das Ei gebildet und ausgestoßen wurde (Corpus luteum).

Wir haben bisher erörtert, aus welchen Geweben sich die malignen Geschwülste entwickeln, und gesehen, wie mannigfaltig der Ursprungsort derselben sein kann. Nun finden wir jedoch nicht nur in einem Organ, sondern, wie wir erwähnt haben, oft in vielen Organen, gleichzeitig nebeneinander Geschwulstmassen entwickelt. Es liegen nun zwei Möglichkeiten vor: Die Zellen der verschiedenen Geschwülste können entweder von den einzelnen Organen selbst, in denen sie gefunden werden, ihren Ausgang genommen haben, oder aber alle aus einem einzigen Organ, in welchem die Geschwulstbildung zuerst aufgetreten ist, herstammen und durch Verschleppung in die übrigen Organe gelangt sein. Wie die histogenetischen Untersuchungen zeigen, ist im allgemeinen das letztere der Fall. Wir nennen diesen Vorgang die Metastasenbildung. Man erkennt die Abstammung der Geschwulstgewebe aus einem bestimmten Organe sehr häufig an der Ähnlichkeit der Struktur, welche jene auch am fremden Orte beibehalten

haben. Die Ähnlichkeit zwischen dem Ausgangstumor und der zweiten Geschwulst in einem andern Organ kann in manchen Fällen aber auch beträchtlich vermindert sein. Die Zellen können nämlich ihre charakteristische Anordnung verlieren oder sogar durch Substitution der Parenchymzellen fremder Organe die Struktur der letzteren annehmen (Organmimicri). Es können hierdurch Schwierigkeiten in der Beurteilung entstehen. Die Eindeutigkeit der meisten Beobachtungen erlaubt es aber doch, auch in diesen zweifelhaften Fällen anzunehmen, daß sie als echte Metastasenbildungen aufzufassen sind und nicht durch multiple primäre Entstehung erklärt werden müssen.

In einzelnen Fällen ist jedoch die gleichzeitige Entstehung von Geschwülsten in mehreren Organen unabhängig voneinander sichergestellt worden und zwar hauptsächlich dadurch, daß die beiden Tumorgewebe voneinander vollkommen verschieden waren, während sie große Ähnlichkeit mit einem benachbarten Gewebe aufwiesen und außerdem Organmimicri nicht vorliegen konnte, da die Grenze der normalen Organe überschritten war. Solche Beobachtungen gehören aber doch zu den Ausnahmen. Die Metastasenbildung von einem Punkte aus tritt dagegen an Häufigkeit so sehr in den Vordergrund, daß sie zu den wichtigsten Erscheinungen der Malignität gerechnet werden muß. Die Verschleppung der Zellen bösartiger Neubildungen findet auf dem Blut- oder Lymphwege statt.

In gleicher Weise werden auch die entzündungserregenden Mikroorganismen bei Infektionskrankheiten im Organismus ausgestreut. Manche Infektionserreger rufen

auch geschwulstartige Bildungen hervor, die an verschiedenen Stellen des Körpers nacheinander oder gleichzeitig auftreten und einander außerordentlich ähnlich sehen können. So bewirkt der Tuberkelbazillus an den verschiedensten Organen kleine, aus epithelähnlichen Bindegewebszellen bestehende Knötchen, und ähnlich wirken die Erreger der Syphilis, der Aktinomykose (Strahlenpilzerkrankung) und des Rotzes unter gewissen Bedingungen. Diese Neubildungen unterscheiden sich jedoch fundamental von den bösartigen Geschwülsten. Es läßt sich nämlich nachweisen, daß diese als Granulationsgeschwülste bezeichneten Neoplasmen ihren Ursprung aus den Zellen jenes Organes nehmen, in welchem sie sich befinden. Es genügt, wie sich experimentell dartun läßt, die Anwesenheit des Infektionserregers, um in jedem Organe eine derartige Wucherung zu veranlassen. Die Tatsache, daß bei diesen entzündlichen Neubildungen die Struktur in allen Organen eine so ähnliche ist, erklärt sich daraus, daß nur eine bestimmte Gewebsart sich an der Reaktion beteiligt und zwar eine solche, die in sämtlichen Organen vorkommt; es ist dies das Bindegewebe. Bei den bösartigen Tumoren ist dagegen die verschleppte Tumorzelle das Wuchernde. Die entzündliche Geschwulst besteht immer nur aus Bindegewebe, die maligne dagegen kann aus allen Gewebsarten hervorgehen. Das histologische Bild der malignen Neubildungen des Bindegewebes kann allerdings jenem der entzündlichen so ähnlich sehen, daß eine rein morphologische Differenzierung nicht möglich ist. Dagegen gelingt es, die außerordentlich wichtige Unterscheidung zu treffen, wenn man Gelegenheit hat,

den Verlauf einer frisch entstandenen Metastase zu beobachten. Wird ihr Gewebe durch das umliegende Bindegewebe geliefert, so handelt es sich um eine entzündliche Geschwulst, geht es aus den verschleppten Zellen hervor, so ist die Neubildung als eine echte Geschwulstmetastase zu betrachten. Eine exakte experimentelle Prüfung ist in den letzten Jahren vorgenommen worden, indem man einerseits Granulationsgeschwülste durch Überimpfung von Infektionserregern erzeugte, und anderseits nach dem Vorgange von Hanau, Morau, Jensen usw. durch Überpflanzung von malignen Tumoren der Säugetiere auf andere Individuen der gleichen Rasse wieder Wucherungen der gleichen Art im fremden Tiere erhielt, die den Metastasen im selben Tiere durchaus entsprachen. Jensen und Bashford konnten nachweisen, daß auch hier das Parenchym der Tochtergeschwülste allein aus dem transplantierten Gewebe entsteht.

In ähnlicher Weise wie bei den Metastasen wurden nun auch die primären Geschwülste auf die Frage hin untersucht, ob das Wachstum der Wucherungen aus dem bereits vorhandenen Tumorgewebe erfolgt, oder ob sukzessive die Nachbarschaft durch Umwandlung der normalen Organzellen in den Tumor einbezogen wird, so daß sich dieser gewissermaßen durch Apposition vergrößert. Früher glaubte man, daß letzteres der Fall sei, doch haben neue Untersuchungen von Ribbert, Borrmann, Petersen, Borst u. a. gelehrt, daß eine so ausgedehnte Umwandlung des normalen Gewebes in Tumorgewebe nicht stattfindet. Das echte Karzinom, auf das sich die meisten Untersuchungen beziehen, entsteht sicher nicht fortschreitend immer aufs

neue. Ist die Geschwulst gebildet, so wächst sie nur aus sich selbst heraus, so daß die Stätte der Umwandlung des normalen in malignes Gewebe nur an eine oder wenige Stellen des Organes verlegt werden kann, während das umliegende Epithel sich der weiterwachsenden Geschwulst gegenüber vollkommen passiv verhält. Meist läßt sich die ganze Geschwulstbildung auf einen einzigen Ausgangspunkt zurückführen. In manchen Fällen muß man aber mehrere annehmen, wie zuerst Petersen einwandsfrei nachgewiesen hat. Die karzinomatöse Veränderung kann dabei entweder an zwei oder mehreren verschiedenen Stellen vor sich gehen, die durch normales Epithel getrennt sind, oder aber gleichzeitig auf einem etwas größeren Bezirk. Immerhin handelt es sich hier, selbst in den Fällen multipler Entstehung, nur um verhältnismäßig beschränkte Gebiete; niemals ist beobachtet worden, daß ganze Organsysteme: Blut-, Lymphgefäß- oder Nervenbezirke in toto gleichzeitig primär erkrankten. Auch dann, wenn in verschiedenen Organen ausnahmsweise einmal mehrere primäre (nicht metastatische) Tumoren vorhanden waren, war ein anatomischer Grund für einen genetischen Zusammenhang nicht zu finden. Die maligne Neubildung stellt somit im Beginne ein ganz lokales Leiden dar. Es ist daher möglich, durch vollständige Entfernung des gesamten bösartigen Gewebes die Krankheit mit einem Schlage zum Verschwinden zu bringen. Nun zeigte es sich aber, daß auch bei scheinbar kompletter Beseitigung der Geschwulst, doch nach kürzerer oder längerer Zeit gewöhnlich in der Nähe des ersten Erkrankungsherdes ein neuer entstehen kann (Re-

zidiv). Dies wurde anfangs in dem Sinne gedeutet, daß hier tatsächlich eine mehrfache Neuentstehung zu verschiedenen Zeitpunkten vorliege. Auch hier ist man zur Überzeugung gekommen, daß es in der Umgebung zurückgelassene, dem ursprünglichen Primärtumor entstammende, schon ausgebildete Tumorzellen sind, welche das Rezidiv bedingen. Selbstverständlich ist es auch denkbar, daß ein Rezidiv gelegentlich auf einem multiplen primären Auftreten zu verschiedenen Zeiten beruhen kann.

Wir haben bisher die Frage erörtert, woher das Gewebe stammt, aus dem die malignen Tumoren bestehen, und haben dadurch gleichzeitig eine scharfe Abgrenzung gegenüber den entzündlichen Geschwülsten gewonnen. Wir erkannten, daß das Parenchym der bösartigen Neubildungen durchaus nicht dem entzündlichen Gewebe gleichzusetzen ist, sondern eher dem Entzündungserreger selbst analog erscheint. Die Parenchymzellen normaler Organteile zeigen dagegen, selbst wenn sie in Wucherung geraten, ein selbständiges Wachstum nach Art eines körperfremden Parasiten nicht. Worauf beruht nun dieser Unterschied? Um diese Frage beantworten zu können, müssen wir die Gesetze kennen lernen, nach denen einerseits die malignen, anderseits die nicht bösartigen Gewebe wachsen. Zunächst sollen die Eigenschaften der nicht bösartig wachsenden Gewebe besprochen werden.

Alle Lebenserscheinungen und demnach auch die Wachstumsformen sind bei allen Lebewesen abhängig von zwei Faktoren, von der inneren Organisation und von den Einwirkungen der Außenwelt. Bei den Metazoën, d. h. bei den vielzelligen Lebewesen, ist die Beziehung

zur Außenwelt eine kompliziertere, als bei den einzelligen, indem die Metazoënzelle von den übrigen Zellen, die mit ihr zu dem großen Verbande des Organismus zusammengetreten sind, dauernd beeinflußt wird. Diese Abhängigkeit ist die Ursache einer bestimmten Anordnung der Zellen im Organismus, welche wir als Struktur der Gewebe bezeichnen. Wir wollen daher bei der Besprechung der Korrelationen, welche die Zelle mit der Außenwelt verknüpfen, jene abtrennen, welche die erwähnte Abhängigkeit bedingen.

Bei der Analyse der Ursachen der Organstruktur müssen wir zwei verschiedene Momente berücksichtigen: das Zusammenwirken vieler gleichartiger Elementarorganismen im geregelten Verbande der einzelnen Gewebe und das Zusammentreten verschiedenartiger Gewebe zum gesamten Organismus. Wir sehen, daß die spezifisch funktionierenden Gewebe eine bestimmte, ihnen eigentümliche Struktur besitzen, durch welche sie sich in ganz charakteristischer Weise voneinander unterscheiden. Es zeigt sich hierbei, daß die Struktur in hohem Grade den Bedürfnissen der Funktion entspricht, so daß letztere ohne die ihr entsprechende Gestalt des Gewebes überhaupt nicht möglich wäre. Neben den spezifisch funktionierenden Geweben gibt es noch ein im Körper ganz allgemein verbreitetes gefäßhaltiges Bindegewebe, welches eine weniger regelmäßige, in allen Teilen des Organismus ähnliche Struktur besitzt und nur entsprechend der Form des spezifischen Parenchyms in gewissem Grade variiert. Die Abhängigkeit der Struktur von der Funktion, welche den spezifischen Parenchymzellen zukommt, deutet darauf hin,

daß ihre Anordnung zum größten Teile durch die Eigenart der Zellen selbst bedingt ist. Es läßt sich auch feststellen, daß die Struktur auch unter abnormen Verhältnissen der Umgebung noch beibehalten werden kann. Am deutlichsten zeigt sich die relative Unabhängigkeit der Struktur des Organparenchyms von der Umgebung bei den Versuchen, Organteile an fremde Stellen des Körpers zu verpflanzen (Transplantation). In allen Fällen, in denen die Transplantation gelingt, wächst das überpflanzte Gewebe in jener Form weiter, in der es am Ursprungsorte vorkommt.

Fragen wir uns nun, worauf diese Stabilität beruht, so lehrt uns die histologische Untersuchung, daß bei manchen Geweben direkt mikroskopisch sichtbare Verbindungen zwischen den einzelnen Zellen bestehen, die teilweise von protoplasmatischen Zellbrücken, teilweise von Zwischensubstanzen anderer Art gebildet werden. In anderen Fällen sehen wir zwar derartige Bindeglieder nicht, müssen aber doch annehmen, daß solche existieren, da eine gewisse Polarität der Zellen besteht, indem die Funktion nur dann ausgeübt werden kann, wenn die Zellen sich gegenseitig an bestimmten Teilen berühren. Die typische Organisation der Gewebe ist am deutlichsten ausgesprochen, wenn die Zellen ihre Funktionen in physiologischer Weise ausüben. Geraten sie aus irgend welchen Gründen in übermäßige Wucherung, so kann die normale Struktur Veränderungen erleiden. Bei den Zellteilungsakten des Epithels sieht man dementsprechend auch eine Lockerung oder Zerreißung der Verbindungsfasern, bei den Bindegewebszellen eine gänzliche oder fast völlige

Auflösung der Zwischensubstanz. Es wird somit die Verbindung zwischen den Zellen durch die Wucherung eine losere, der Zusammenhang ein weniger fester; die Kohäsion des Gewebes nimmt ab.

Betrachten wir nun die Einflüsse der verschiedenen Gewebe aufeinander, so ist es ersichtlich, daß alle Zellen in erster Linie von den Blutgefäßen als der Ernährungsbasis abhängen, da die Nahrung nicht direkt der Außenwelt entnommen wird, sondern den Gefäßen des Körpers. Infolgedessen muß jedes Gewebe eine bestimmte Beziehung zu den Gefäßen besitzen, die in dem normalen Körper für die einzelnen Gewebe relativ konstant und für die verschiedenen Gewebsarten verschieden ist. Auch dadurch wird die Struktur in gewissem Grade bestimmt.

Bei normaler Ernährung sind die Gewebe in dem völlig ausgebildeten Organismus in bezug auf ihr Wachstum in weiten Grenzen verschieden. Gemeinsam ist allen Geweben die Eigentümlichkeit, daß nur so viele Zellen neu gebildet werden, als zugrunde gehen; doch ist der Verbrauch an Zellen in den einzelnen Organen ein sehr verschiedener. Während z. B. die Ganglienzellen des Gehirnes unter normalen Verhältnissen kaum einer Vermehrung fähig sind, wuchern dagegen die Epithelien der Epidermis und die Keimzentren der Lymphdrüsen ununterbrochen äußerst lebhaft. Im embryonalen oder kindlichen Körper, der noch in Entwicklung begriffen ist, wachsen alle Gewebe viel stärker, als dem Verbrauche entspricht.

Wie das Wachstum des gesamten Organismus durch die Qualität und Quantität der zugeführten Nahrung bis

zu einem gewissen Grade beeinflußt werden kann, so ist es auch bei den einzelnen Geweben möglich, ihr Wachstum durch lokale Veränderungen ihrer Ernährungsbedingungen zu modifizieren. Wird dem Gewebe mehr Blut zugeführt, so findet eine mäßige Steigerung des Wachstums statt, die sich aber innerhalb enger Grenzen hält. Experimentell läßt sich eine vermehrte Blutzufuhr durch Erweiterung der Gefäße ohne Schädigung anderer Teile der Organe überhaupt nicht erzielen. Die relativ reinsten Hyperämien werden durch Lähmung von Gefäßnerven und durch mäßige Hitzegrade hervorgerufen. Die einschlägigen Versuche von Bizzozero, Sacerdotti und Penzo sowie von Fürst zeigen, daß es auf diesem Wege nicht gelingt, eine rasche und beträchtliche Wucherung hervorzurufen. Es kommt nämlich zu einer ganz allmählichen Hyperplasie, welche alle Gewebe mehr oder weniger gleichmäßig betrifft, und nach einiger Zeit keine weiteren Fortschritte macht. Unterernährung kann das Wachstum der Gewebe vermindern. So bleibt die Epidermis auf alten blutgefäßarmen Narben dünn und bildet wenig neue Epithelien. Auch der Stillstand der Zellwucherung in der Epidermis der Tiere während des Winterschlafes dürfte zum Teile auf der Unterernährung beruhen. Wenn diese jedoch einen bestimmten Grad überschreitet, so kommt es zum Absterben der Zellen (ischämische Nekrose). Wir sehen also, daß sowohl die Existenz wie die Wucherungsfähigkeit der Gewebe von der Blutversorgung abhängig ist. Die Schwankungen des Wachstums, welche durch Änderung der Blutzufuhr hervorgerufen werden, sind aber nur geringe.

Die Gewebe werden in ihren Existenz- und Wachstumsbedingungen aber nicht nur von den Gefäßen beeinflußt, sondern auch von andern benachbarten Geweben. Diese Beziehungen sind freilich wenig bekannt. Durch das Studium der entwicklungsgeschichtlichen Prozesse, ferner der Vorgänge nach Transplantationen (künstlichen Verlagerungen der Gewebe) und vor allem durch Beobachtung der Wundheilungsvorgänge an der Haut, sind aber doch einige Tatsachen festgestellt worden. Bei den verschiedensten Wachstumsprozessen während des embryonalen Lebens, bei welchem Epithel in das Bindegewebe eindringt, so z. B. bei der Entstehung der Hautdrüsen, bei der Entwicklung des Enddarmes usw. sehen wir, daß um die Spitze des in das Bindegewebe einwachsenden Epitheles das Bindegewebe selbst verändert ist; es nimmt morphologisch jene an Zwischensubstanz arme Form an, die es bei Wucherungen zu haben pflegt. Hört das Wachstum des Epitheles auf, so gewinnt das Bindegewebe gleichzeitig jene Struktur wieder, die es in ruhendem Zustande besitzt. Bei diesen Beobachtungen weiß man aber nicht, ob der Zusammenhang zwischen der Epithel- und der Bindegewebswucherung nicht etwa ein solcher ist, daß beide Prozesse gleichzeitig durch eine gemeinsame Ursache hervorgerufen werden.

Die Einwirkung verschiedener Gewebe aufeinander läßt sich besser beurteilen, wenn wir ein Gewebe von einem Körperteile nach einem andern überpflanzen. Das Schicksal der transplantierten Zellen kann sich sehr verschiedenartig gestalten. Während sie manchmal sofort zugrunde gehen, ohne daß es zu einer Vermehrung kommt,

findet in andern Fällen zunächst eine Wucherung statt, doch bilden sich die neu entstehenden Gewebe später wieder zurück. Nur in einem gewissen Prozentsatze der Überpflanzungen gelingt es, das Gewebe dauernd zur Einheilung am fremden Orte zu bringen.

Die verschiedenen Gewebsarten verhalten sich in bezug auf ihre Verpflanzbarkeit ganz verschieden. Aber auch die Beschaffenheit des Ortes, auf welchen transplantiert wird, ist nicht ohne Bedeutung, indem blutreichere Gewebe für die Anheilung von überpflanzten Organteilen geeigneter sind. Immerhin ist nach den Untersuchungen von Lubarsch, Marchand, Ribbert u. a. die Beschaffenheit des Bodens, auf den transplantiert wird, nicht so ausschlaggebend wie jene des überpflanzten Gewebes. Um zu erkennen, in welcher Weise die Gewebe bei der Transplantation aufeinander wirken, ist es nötig, die Vorgänge, welche zur Anheilung oder zum Untergange des überpflanzten Organteiles führen, etwas näher zu betrachten. Wenn man irgend ein Gewebsstück steril an eine fremde Stelle des Körpers einbringt, so wirkt dasselbe auf das gefäßhaltige Bindegewebe nach Art eines Fremdkörpers. Es ruft die Entwicklung eines ungemein gefäßreichen Granulationsgewebes hervor, wodurch eine bessere Ernährungsbasis geschaffen wird. Da jedoch im Anfange die Ernährung eine ungenügende ist, so geht das Gewebsstück in der Regel teilweise oder ganz zugrunde, je nachdem ob die Ernährungsstörung rasch genug gehoben wird oder nicht. Der erhalten gebliebene Teil wird zum Ausgangspunkte einer Wucherung, welche nach einiger Zeit aufhört. Gleichzeitig wird auch die Bindegewebs- und

Gefäßneubildung sistiert, das Bindegewebe selbst wird zwischensubstanzreicher, kohäsibler und geht in den Ruhezustand über; dann bildet sich an der Grenze des transplantierten Gewebes gegen die neue Umgebung eine Narbe, indem das Bindegewebe ausreift, schrumpft und seinen Gefäßreichtum vermindert. Hierin dürfte wohl auch die Ursache dafür liegen, daß mitunter bereits eingeheilte Transplantationen sekundär absterben, indem im Stadium der narbigen Schrumpfung des benachbarten Granulationsgewebes die Ernährung wieder unzureichend werden kann.

Bei der Wundheilung an der Haut sehen wir, daß überall, wohin die Epidermiszellen dringen, das Wachstum der Granulationen abgeschwächt wird, während gleichzeitig die Bindegewebszellen daselbst zwischensubstanzreicher werden und somit eine kohäsiblere Form annehmen. An diesem fester gewordenen Bindegewebe macht das Epithel Halt. Wird anderseits die Wucherung des Bindegewebes längere Zeit dauernd erhalten, wie man dies nach Werner z. B. durch wiederholte Stauung der Blutgefäße tun kann, so dringt das Epithel weiter in die Tiefe zwischen die Bindegewebszellen ein, auch dann, wenn das Wachstum des Epithels selbst nicht wesentlich gesteigert wurde.

Wir sehen demnach, daß die beiden Gewebsarten, das Epithel und das Bindegewebe, sich in verschiedener Weise gegenseitig beeinflussen können. Betrachten wir zunächst die Einwirkung des Bindegewebes auf das Epithel, so zeigt sich ein sehr wesentlicher Unterschied, je nachdem ob das Bindegewebe in Wucherung begriffen ist oder nicht. Das junge wuchernde Bindegewebe setzt dem Epithel nur geringen Widerstand entgegen, während

das festgefügte, mit Zwischensubstanz versehene, ruhende Bindegewebe das Einwachsen des Epithels mechanisch verhindert. Umgekehrt ist auch das Epithel, wenn es dem Bindegewebe anliegt, für dieses nicht ohne Bedeutung, und zwar in verschiedener Hinsicht. Das Epithel kann nämlich, je nach den Bedingungen, unter denen es mit dem Bindegewebe zusammenkommt, dasselbe entweder zur Wucherung bringen oder vor andern Wachstumsreizen schützen. Der Wucherungsreiz, der vom Epithele auf das Bindegewebe ausgeübt wird, ist ein geringer und zeitlich beschränkter; er kann auch ganz fehlen, und zwar jenem Bindegewebe gegenüber, welches dauernd mit dem Epithel in Berührung gestanden hat (z. B. in den oberen Hautschichten). Ob bei der Hemmung des Wachstumes der Granulationen durch das Epithel auch rein mechanische Momente eine wesentliche Rolle spielen, wie u. a. Ribbert annimmt, ist noch unsicher, scheint uns sogar nicht sehr plausibel, da das Epithel auch dort, wo es noch keine geschlossene Decke bildet, die Granulationen im Niveau der übrigen Haut zu erhalten vermag.

Auf die Gefäße wirken sämtliche Gewebe bei der Transplantation wucherungsauslösend, wie überhaupt jeder Fremdkörper; man kann aber sehen, daß die verschiedenen Gewebe dies in verschiedenem Grade tun. Ob funktionelle Änderungen, welche die transplantierten Gewebe bei der Überpflanzung erleiden, etwa für die Anregung der Gefäßneubildung von Bedeutung sind, kann auf Grund des verhältnismäßig geringen vorliegenden Materiales nicht entschieden werden. So viel aber ist sicher, daß funktionelle Änderungen in den Organen die Vaskularisation

beträchtlich zu beeinflussen vermögen. Als Beispiel sei die verschiedene Ausstattung mit Blutgefäßen bei den einzelnen Kropfformen angeführt, von denen bekanntlich die Basedowschen Strumen ganz besonders reich an Blutgefäßen sind, während die kolloiden oder die cystischen Kröpfe viel weniger vaskularisiert erscheinen. Wir kennen kein Beispiel, daß die Entwicklung von Gefäßen durch das Wachstum bestimmter Gewebe gehemmt würde. Dies ist ja auch sehr natürlich, da alle Gewebe auf die Gefäße als Ernährungsbasis angewiesen sind.

Wir haben also gesehen, daß die Gewebe aufeinander in ganz verschiedener Weise, je nach den Verhältnissen, zu wirken vermögen. Wir konstatierten einerseits Steigerung, anderseits Hemmung des Wachstums. Die Vermehrung der Wucherung kann meist auf mechanische Reize zurückgeführt werden, da auch chemisch indifferente Fremdkörper eine solche bewirken. Da der Grad der Reizung aber auch von der Art der Zellen abhängig ist, und die Unterschiede durch mechanische Momente nicht erklärbar sind, so müssen daneben auch chemische Einflüsse vorhanden sein. Durch derartige wachstumsanregende Reizstoffe können wir uns wohl auch die Wirkung erklären, die von den Keimdrüsen auf andere entfernt liegende Organe ausgeübt wird. Dafür spricht z. B. das interessante Versuchsergebnis von Starling, der bei weiblichen nichtschwangeren Kaninchen durch Injektion von embryonalem Kaninchengewebe eine Wucherung der rudimentär angelegten Brustdrüsen erzielte, wie sie sonst nur während der Gravidität dieser Tiere stattfindet. Als Ursache der Wachstumshemmung,

die wir neben der Reizwirkung beobachteten, finden wir zwei Faktoren: die mechanische Behinderung und die Abhaltung von äußeren Reizen. Es erhebt sich nun die Frage, ob auch ein drittes Moment in Betracht kommt, ob nämlich die Gewebe Substanzen zu sezernieren imstande sind, durch welche sie einander chemisch zu schädigen, eventuell zu töten oder im Wachstume aufzuhalten vermögen.

Eine zerstörende Wirkung der Zellen beobachten wir öfter, vor allem bei der Resorption von unbrauchbar gewordenen Zellmassen des Körpers. Diese vollzieht sich im allgemeinen durch die Tätigkeit der sogenannten Phagocyten (Freßzellen). Es sind dies bewegliche, wie auch fixe Bindegewebszellen von besonderer Art, welche alle möglichen abnormen korpuskulären Elemente im Körper in sich aufnehmen und verarbeiten. Diese Eigenschaft befähigt die Phagocyten bekanntlich als die mächtigsten Schutzkräfte des Organismus gegen Infektionserreger aufzutreten, wie vor allem Metschnikoff durch seine zahlreichen Untersuchungen dargetan hat. Allein auch den Körperzellen gegenüber zeigen die Freßzellen ihre eigenartige destruierende Funktion. Diese äußert sich aber nur dann, wenn die betreffenden Gewebselemente in irgend einer Weise lädiert sind. Völlig normale Körperzellen werden von den Phagocyten nicht angegriffen. Der Vorgang der Destruktion besteht darin, daß die eingeschlossenen Gewebsbestandteile durch einen der Verdauung ähnlichen Vorgang zur Resorption gebracht werden. Ähnliche Prozesse können sich aber unter besonderen Bedingungen auch bei anderen Zellen abspielen,

die für gewöhnlich keine Phagocyten sind; so sieht man öfters, daß bei Entzündungen auch in den Epithelien Leukocyten zugrunde gehen.

Wie die Zellen nach Einschluß fremder Elemente in ihrem Innern destruierend wirken können, so vermögen sie manchmal auch ähnlich zersetzende Einflüsse nach außen hin anderen Zellen gegenüber zur Geltung zu bringen. Ein solcher Vorgang findet schon normalerweise ununterbrochen im Knochen statt, indem die sogenannten Osteoklasten fortdauernd Knochensubstanz an der Oberfläche zerstören, während gleichzeitig an andern Stellen durch die Osteoblasten wieder neue Knochenbälkchen gebildet werden. Sehr ausgesprochen sieht man eine derartige destruierende Wirkung beim wuchernden Epithele. Löb beobachtete bei der Regeneration der Epidermis, daß die vorwachsenden Zellreihen derselben imstande sind, Knorpel zum Verschwinden zu bringen. Werner konnte auch zeigen, daß es sich hierbei nicht etwa um mechanische Zertrümmerung oder Zerquetschung handeln kann. Bei seinen Experimenten wurde die Knorpelplatte des Meerschweinchenohres vom regenerierenden Epidermisepithel derart durchwachsen, daß dieses in Form langgestreckter Zungen an den Knorpel heranwucherte, worauf sich die Knorpelzellen zwischen den Epithelspitzen ganz eigenartig veränderten. Die Kerne schwanden, die Zellen sahen wie ausgelaugt aus; es entstanden beiderseits an der Außenseite der Knorpelplatte Hohlräume, in welche die Epithelzungen eindrangen, um sich schließlich zu vereinigen. Oberhalb und unterhalb der Durchbohrungsstelle des Knorpels blieb dagegen die Struktur der Knorpelzellen

intakt. Veränderungen der Form des Epithels, die auf irgend eine Druckwirkung gedeutet hätten, kamen in keinem Stadium des Vorganges zur Beobachtung. Auch das Bindegewebe kann gelegentlich von Epithelzügen durchtrennt werden. Ganz regelmäßig findet dies bei der Abtrennung des Wundschorfes von einem aus Granulationen bestehenden Wundboden statt, indem die Bindegewebszüge, welche den Schorf an der Unterlage fixieren von den vordringenden Epidermiszellen durchschnitten werden. Es liegen einzelne Beobachtungen vor, daß das Bindegewebe eine ähnliche destruierende Wirkung auch dem Epithele gegenüber besitzt, wenn dieses infiltrierend, nicht in geschlossener Phalanx, sondern in einzelne Zellzüge aufgelöst in die Tiefe dringt.

Wir sehen demnach, daß die Eigenschaft, andere Zellen zu destruieren, keine seltene Erscheinung ist, es muß aber doch hervorgehoben werden, daß kein Fall bekannt ist, bei welchem völlig normale Zellen durch Gewebe anderer Art auf chemischem Wege zerstört werden. Auch dort, wo eine Veränderung des der Destruktion anheimfallenden Gewebes nicht direkt nachweisbar ist, befinden sich die Zellen, welche destruiert werden, doch unter solchen Bedingungen, die eine Schädigung derselben veranlassen können, so daß ihr Zugrundegehen nicht auf die destruierende Tätigkeit der andern Zellen allein zurückgeführt werden kann.

An die Möglichkeit der Destruktion durch chemische Substanzen könnte man noch am ehesten denken, wenn Organzellen in die Blutbahn gelangen, da hier eventuell Substanzen auf sie einwirken können, welche sonst durch

die Endothelzellen der Gefäße von ihnen abgehalten werden. Mit Sicherheit kann man eine derartige Schädigung feststellen, wenn Spermatozoën in das Blutserum des gleichen Tieres gebracht werden. Sie werden dann in eigentümlicher Weise zusammengeballt (Agglutination) und verlieren nach einiger Zeit ihre Beweglichkeit, während sie in physiologischer Kochsalzlösung, welche doch ein schlechterer Nährboden für sie sein muß, bedeutend länger beweglich bleiben. Wenn Organzellen der verschiedensten Art als Embolie in die Blutbahn geworfen werden, so beobachtet man ausnahmslos früher oder später ihren Untergang. Man muß aber auch die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß eine Ernährungsstörung mitspielt, da ja auch die Zirkulation durch teilweise oder gänzliche Verstopfung der Gefäßlumina Not leidet.

In viel ausgesprochenerer Weise treten chemische Wirkungen der Gewebe hervor, wenn Zellen einer andern Tierart in den Organismus eingeführt werden. Das zeigt sich schon in der Phagocytose, die nach der Einbringung artfremder Zellen in viel mächtigerer Weise einsetzt. Der wesentlichste Unterschied beruht aber darauf, daß es nach der Resorption des fremdartigen Protoplasmas zur Bildung von chemischen Reaktionskörpern kommt (cytotoxische Antikörper), welche im Blutplasma zirkulieren und das Leben der transplantierten Zellen unmöglich machen. Die betreffenden neu entstehenden Substanzen sind vor allem durch ihre Artspezifizität ausgezeichnet, das heißt sie schädigen im allgemeinen nur solche Zellen, welche der gleichen Tierart angehören, wie diejenigen, welche zu ihrer Bildung Veranlassung gegeben haben.

Die Gewebsspezifizität ist nicht immer ausgesprochen, sie kann aber auch vorhanden sein. So erhielt z. B. v. Dungern durch Vorbehandlung von Meerschweinchen mit Rinderblut ein Serum, das nur rote Blutkörperchen, nicht aber Flimmerepithelzellen zerstörte, dagegen nach der Injektion von reinem Flimmerepithel ein solches, welches sowohl Flimmerepithel wie auch Blut von Rindern abtötete. Die betreffenden Antikörper vermögen jedoch nicht als solche die zugehörigen artfremden Zellen zu schädigen, obgleich sie von diesen sehr leicht gebunden werden. Die abtötende Wirkung vollzieht sich erst durch eine zweite Substanz, das Komplement, welches schon im normalen Blute vorkommt, für sich allein aber auch unschädlich ist, da es sich mit den fremdartigen Zellen nur dann verbindet, wenn diese mit Antikörpern beladen sind. Die cytotoxischen Antikörper treten nicht sofort, sondern erst nach einer ganz bestimmten Latenzzeit, einige Tage nach der Resorption des fremdartigen Plasmas, im Blute auf. Es kann daher vorkommen, daß artfremde Gewebe in der ersten Zeit noch wuchern und erst später absterben. So beobachtete z. B. Ribbert an Hautstückchen des Menschen und des Meerschweinchens, die in subkutane Taschen des Kaninchenohres gebracht worden waren, in den ersten 4—5 Tagen eine nicht unerhebliche Zellproliferation. In andern Fällen können nach Art der Antikörper wirkende cytotoxische Substanzen schon vorgebildet im Blute vorhanden sein. Dann wird das Wachstum des fremdartigen Gewebes schon von Anfang an erschwert werden. Diese beiden Momente, der chemische Antagonismus des Blutplasmas und die Phagocytose,

machen es verständlich, daß alle Transplantationen von artfremden Geweben erfolglos gewesen sind. Ribbert und Ehrlich wollen das Absterben des artfremden Gewebes auch noch darauf zurückführen, daß lebenswichtige Nahrungsstoffe im fremden Organismus fehlen (atreptische Immunität). Diese Möglichkeit ist nicht ganz auszuschließen, aber zurzeit noch nicht genügend begründet.

Für die Antikörperbildung ist die Fremdartigkeit des Protoplasmas die Vorbedingung. Diese braucht aber nicht in allen Fällen eine sehr weitgehende zu sein. So erhielten Ehrlich und Morgenroth auch blutlösende Antikörper gegen Ziegenblut, wenn sie bei Ziegen große Mengen von aufgelöstem Ziegenblut einspritzten. Diese Hämolysine, die ebenso konstituiert waren, wie die artspezifischen, wirkten aber nicht auf das Blut aller Ziegenindividuen, sondern nur auf dasjenige ganz bestimmter Ziegen, und auch diese waren in jedem einzelnen Falle nicht dieselben. Niemals erlangte das Blutserum der vorbehandelten Tiere die Eigenschaft, die eigenen Blutkörper aufzulösen, auch wenn es in stärkster Konzentration zugesetzt wurde. Metalnikoff sah auch eine Zunahme der spermotoxischen Funktionen des Serums bei Meerschweinchen, denen Sperma anderer Meerschweinchen in die Bauchhöhle eingebracht worden war; die betreffenden Antikörper wirkten in diesem Falle auch auf die Spermatozoën des spermotoxinbildenden Tieres. Quantitativ ist die Antikörperbildung nach der Einführung von Zellen eines Individuums derselben Art viel geringer, als gegenüber fremdartigem Protoplasma. Nach der Transplantation von individuell verschiedenem Gewebe braucht sich

daher nicht immer eine Antikörperwirkung zu zeigen. So konnte Wilms feststellen, daß embryonales Hühnergewebe bei Hühnern nicht schlechter anwuchs, wenn die Impfungen wiederholt wurden.

Daß nach der Zerstörung und Resorption eines Gewebes Antikörper gegen gleiches Gewebe desselben Organismus entstehen, ist nicht beobachtet und auch von vornherein nicht wahrscheinlich; es wäre dies ja ein durchaus dysteleologischer Vorgang. Würden Antikörper der bekannten Art entstehen, so würde eine weitere Vernichtung gleichartiger Körperzellen die Folge sein, da diese Substanzen schon unter physiologischen Bedingungen von den Zellen gebunden werden und in Verbindung mit dem Komplement eine Schädigung dieser herbeiführen müssen. Es sind dagegen echte komplexe Antikörper des Blutplasmas bekannt, die nur unter abnormen Bedingungen von den zugehörigen Zellen gebunden werden. Es gibt eine eigenartige Krankheit, bei der es zu einer Auflösung der roten Blutkörperchen innerhalb der Blutbahn kommt, sobald einzelne Teile des Körpers abgekühlt werden. Der Farbstoff der Blutkörperchen, das Hämoglobin, wird dann im Harne plötzlich in großen Mengen abgeschieden, und wegen dieses Symptomes nennt man die Erkrankung paroxysmale Hämoglobinurie. Donath und Landsteiner konnten die Ursache dieses Leidens feststellen. Das Blut der Kranken unterscheidet sich von dem gesunder Menschen einzig und allein dadurch, daß im Blutplasma eine Substanz vorhanden ist, welche die Blutkörper des Kranken oder auch anderer Menschen mit Hilfe von Komplement unter bestimmten Bedingungen

auflöst, und zwar nur dann, wenn das Blut zuerst abgekühlt und dann erwärmt wird; die im Blutplasma kreisenden Antikörper werden nämlich von den Blutkörperchen nur in der Kälte gebunden, die Auflösung der mit dem Antikörper beladenen Blutkörperchen durch das Komplement des normalen Blutplasmas kann aber wiederum nur in der Wärme erfolgen. Gleiche Verhältnisse fanden die genannten Forscher auch in einigen Fällen von Paralysis progressiva (Gehirnerweichung). Wie hier Antikörper auftreten, welche unter nichtphysiologischen Verhältnissen auf Zellen des gleichen Organismus wirken, so müssen wir auch mit der Möglichkeit rechnen, daß pathologisch veränderte Zellen, ebenso wie artfremde, zur Antikörperbildung Veranlassung geben können. Obermeyer und Pick fanden die interessante Tatsache, daß durch Jodierung oder Nitrierung veränderte Eiweißkörper Antikörper hervorrufen, die auf alle durch Jodierung oder Nitrierung modifizierten Eiweißkörper präzipitierend einwirken, gleichgültig, welcher Tierart diese entnommen sind. Ein Kaninchen kann somit einen Antikörper gegen sein eigenes durch Jodierung oder Nitrierung verändertes Eiweiß liefern. Man kann daher daran denken, daß unter besonderen pathologischen Bedingungen das Eiweiß der Zellen derart verändert werden kann, daß es Antikörperbildung bedingt, obwohl es in intaktem Zustande eine solche nicht auszulösen vermag. Nachgewiesen sind solche Antikörper aber noch nicht.

Korschun und Morgenroth haben aber in normalen Organen Substanzen nachgewiesen, welche imstande sind, lebende rote Blutkörperchen des gleichen Tieres zur Auf-

lösung zu bringen. Sie fanden z. B. im Magen, in der Milz, Nebenniere und Niere und im Darme des Meerschweinchens koktostabile, alkohollösliche Stoffe, welche im Gegensatze zum Serum des Meerschweinchens auf das Blut des Meerschweinchens hämolytisch einwirkten, selbst wenn dieses demselben Tiere entnommen wurde. Die gleichen Organextrakte wirken auch auf Blutkörperchen anderer Spezies ein, wobei eine gewisse Spezifizität zur Beobachtung kommt, indem nicht alle Arten von Blutkörperchen gleich stark beeinflußt werden. Diese Organhämolysine sind aber ganz anderer Natur, als die so genau studierten komplexen Hämolysine des Blutserums, die zu den echten Antikörpern gehören und wie diese weder koktostabil noch alkohollöslich sind. Die Tatsache, daß cytolytische Substanzen in den Extrakten normaler Organe gefunden werden, beweist aber noch nicht, daß diese auch von den lebenden Zellen ausgehen und andere Gewebe beeinflussen; es ist ja durchaus nicht auszuschließen, daß sie erst beim Absterben der Gewebe frei werden, wie ja auch nach Conradis Untersuchungen bakterientötende Stoffe bei der Autolyse (Selbstverdauung) der Zellen entstehen. Man kann demnach nicht wissen, ob die destruierende Wirkung der Gewebe auf andere Zellen desselben Organismus, die man unter den beschriebenen Bedingungen wahrnimmt, auf diese Substanzen zurückzuführen ist. Als sichergestellt kann nur die Tatsache einer chemischen Beeinflussung überhaupt gelten.

Man könnte sich nun vorstellen, daß in ähnlicher Weise wie unter bestimmten Verhältnissen zerstörende Substanzen produziert werden, so auch wachstumshem-

mende Wirkungen von den Zellen auf die benachbarten Gewebe ausgeübt werden können. Es ist z. B. denkbar, daß die gleichen chemischen Stoffe, die in starker Konzentration den Tod hervorrufen, in schwächerer Konzentration nur das Wachstum hemmen. Eine derartige Sekretion könnte sogar, wenn sie ständig stattfände, eine große Bedeutung für die Regulierung des Wachstums der Gewebe besitzen, und in der Tat wurde die Ansicht vertreten, daß die einzelnen Gewebe durch einen solchen Antagonismus gehindert werden, ihre Grenzen zu durchbrechen.

Metschnikoff nimmt einen permanenten Kampf zwischen den Phagocyten und den Organzellen an, der für letztere verhängnisvoll wird, sobald sie geschwächt sind. Die Parenchymzellen werden ja bei vielen Degenerationen von den Freßzellen aufgenommen und eliminiert. Sie sollen im Vollbesitze ihrer Kraft imstande sein, den Phagocyten Widerstand zu leisten und diese von sich abzuhalten, während sie im geschwächten Zustande diese Eigenschaft verlieren. Die Erscheinungen lassen sich aber einfacher ohne Supposition dieses Antagonismus erklären, wenn man voraussetzt, daß die Phagocyten durch die normalen Parenchymzellen gar nicht gereizt, durch lädierte dagegen positiv chemotaktisch beeinflußt werden. Die Annahme, daß von den veränderten, der Phagocytose anheimfallenden Zellen positiv chemotaktische Substanzen ausgehen, ist ja ohnedies unerläßlich. Es wäre sonst gar nicht verständlich, wodurch die Freßzellen aus ganz entfernt liegenden Organen herangelockt werden sollten, da ein Absinken der Quantität der abstoßenden Stoffe an

einer bestimmten Stelle sich auf eine größere Entfernung nicht bemerkbar machen würde, weil sich die Differenz in geringer Entfernung von dem Erkrankungsherde ausgleichen müßte.

Wie zwischen den Phagocyten und den Organzellen so könnte auch an einen Antagonismus zwischen dem Parenchym und dem vaskularisierten Bindegewebe gedacht werden. Genauer untersucht ist, wie erwähnt, nur das Verhältnis des Bindegewebes zum Epithel in der Haut. Es wurde schon hervorgehoben, daß das ruhende Bindegewebe einen hemmenden Einfluß auf das Epithel ausübt, während das wuchernde erheblich weniger Widerstand leistet. Diese Tatsache spricht gegen das Vorhandensein eines chemischen Antagonismus, weil man sonst annehmen müßte, daß von den ruhenden Bindegewebszellen mehr hemmende Substanzen sezerniert werden, als von den wuchernden, während wir doch beobachten, daß die Eigenschaft der chemischen Destruktion mit dem Übergang der Zellen in Wucherung verstärkt oder überhaupt erst erworben wird.

An einen ganz andern Antagonismus hat Ehrlich gedacht. Er stellt sich vor, daß das Wachstum der einzelnen Gewebe von der zur Bindung gelangenden Nahrungsmenge wesentlich abhängig ist, und nimmt weiter an, daß manche Nahrungsstoffe nur in beschränkter Menge dem Organismus zu Gebote stehen. Die Nahrungszufuhr ist durch die bindenden Gruppen der einzelnen Gewebe genau reguliert, und darauf beruht nach seiner Anschauung das geregelte Wachstum der Organe und die Konstanz der Gewebsgrenzen. Wenn nun in einem größe-

ren Bezirke des Körpers aus irgend einem Grund weniger Nahrung gebunden wird, so soll dies andern, normal oder mit verstärkter Kraft die Nahrung an sich reißenden Teilen zugute kommen und diese zu vermehrter Wucherung anregen können. Es erscheint uns plausibel, daß eine Zelle, welche die Nahrung stärker an sich reißt, auch rascher zu wachsen vermag, wobei es freilich noch immer unentschieden bleibt, ob, wie Ehrlich meint, das Vermögen der Zellen, die Nahrung reichlicher zu binden, das vermehrte Wachstum auslöst, oder ob der gesteigerte Antrieb der Wucherung aus andern Gründen erfolgt und die Steigerung des Nahrungsbedürfnisses erst sekundär veranlaßt. Die Anschauung Ehrlichs, daß die verminderte Bindung der Nahrung in einem Körperbezirke das Wachstum normaler Zellen in andern Teilen des Organismus wesentlich befördert, steht dagegen im Widerspruche mit den experimentellen Erfahrungen über den Einfluß der vermehrten Nahrungszufuhr auf physiologische Gewebe. In allen jenen Fällen, in denen durch möglichst reine Hyperämie ohne Schädigung der Zellen eine lokale bessere Ernährung erzielt wurde, beobachtete man stets ein ganz langsames und nach kurzer Zeit zum Stillstande gelangendes Wachstum, keineswegs jedoch eine dauernde, oder gar die normale Grenze überschreitende Wucherung. Es ist eine den Chirurgen wohlbekannte Erscheinung, daß nach Entfernung größerer Körperteile (z. B. Oberschenkelamputation) eine gewisse Überernährung des ganzen Individuums eintritt. Dabei zeigt sich jedoch, daß die relativ reichlichere Ernährung der einzelnen Körperbezirke vor allem den Vorratskammern des Organismus,

dem Fettpolster, zugute kommt, während die funktionierenden Parenchymzellen keineswegs wuchern. Im gleichen Sinne wirkt die Überernährung des gesamten Körpers bei normaler Resorption.

Wir finden demnach keinen Anhaltspunkt dafür, daß ein dauernder Antagonismus irgend welcher Art besteht, auf den wir die wunderbare Regulierung der Wachstumsvorgänge im Organismus zurückführen können. Diejenigen wachstumshemmenden Momente, die als tatsächlich bestehend gelten können, reichen ja nicht aus, um das konstante Gleichgewicht im Zellstaate verständlich zu machen. Die Regulierung ist eine so vollkommene und vermag sich bis ins einzelne den äußeren Bedingungen so gut anzupassen, daß man auf den Gedanken kommen könnte, es liege hier eine Beherrschung des ganzen Wachstumes von einem Zentrum aus vor. Man muß sich daher fragen, ob nicht ein trophischer Einfluß des Nervensystems von entscheidender Bedeutung ist. Die experimentellen Untersuchungen zeigen jedoch, daß nach Eliminierung der nervösen Einflüsse wohl Atrophien und gelegentlich auch Hyperplasien eintreten, doch bleibt die Ordnung hierbei vollkommen erhalten. Bei den Atrophien wird das primär zugrunde gegangene funktionierende Gewebe in gesetzmäßiger Weise durch Bindegewebe substituiert, und bei den Hyperplasien halten sich die einzelnen Gewebe in den physiologischen Grenzen. Eine weitere Analyse der Ursachen dieser gesetzmäßigen Ordnung ist auf Grund des Studiums der gegenseitigen Beeinflussung der verschiedenen Gewebe des Körpers vorläufig nicht möglich; sie ist außerordentlich schwierig, weil die Faktoren, auf

denen die gegenseitigen Beziehungen beruhen, ungemein zahlreich sind und außerdem nur mangelhaft variiert werden können.

Günstiger liegen die Verhältnisse, wenn wir den Einfluß der Außenwelt auf den Metazoënkörper untersuchen. Hier sind wir in der Lage, eindeutige, leicht zu verändernde, gut dosierbare Eingriffe vorzunehmen und aus dem Effekte derselben auf die Eigenschaften der Zellen und Gewebe zu schließen. Das Organ des Körpers, welches den äußeren Einflüssen am leichtesten zugänglich ist, ist die Haut. An ihren Gewebsbestandteilen lassen sich infolgedessen die Wirkungen der einzelnen Einflüsse am besten nachweisen. Die Haut besteht im wesentlichen aus einer mehrschichtigen Epithelzellenlage, der Epidermis, und dem darunter gelegenen gefäßhaltigen Bindegewebe, in welches die epithelialen Anhangsgebilde der Epidermis, die Haarbälge und die Hautdrüsen, eingelagert sind. Die Grenze zwischen der Epidermis und dem Bindegewebe zeigt eine charakteristische Form, indem die Epidermis zwischen den Gefäßbäumchen des Bindegewebes Zapfen in die Tiefe sendet, so daß eine wellenförmige Begrenzung zwischen Epithel und Bindegewebe zustande kommt. Die Epidermis wächst immerwährend relativ rasch, wobei die Epithelien sich hauptsächlich in der untersten, basalen Zellschicht durch Teilung vermehren, dann in die höheren Lagen aufrücken und allmählich verhornen. Die oberste Schicht, die Horndecke der Epidermis, wird abgestoßen, und zwar unter normalen Bedingungen quantitativ entsprechend der Neuentstehung des epidermalen Epithels in der basalen Zellenschicht.

Die Haut ist jedoch nicht an allen Stellen der Körperoberfläche gleich gebaut; sie variiert vielmehr sehr beträchtlich in bezug auf ihre Dicke. Die einzelnen Schichten der Epidermis beteiligen sich an diesen Schwankungen ziemlich gleichmäßig; man sieht an den stärker ausgebildeten Teilen nicht nur eine Verbreiterung der verhornten, sondern auch der wachsenden Zellagen, und ein tieferes Hineinragen der Epithelzapfen in das Bindegewebe. Auch die Beschaffenheit der einzelnen Zellen erfährt eine Veränderung analoger Art; die Epithelien der dickeren Hautstellen sind größer und durch gröbere Fasern verbunden. Auch im Bindegewebe sind analoge Unterschiede zu bemerken; der grobfaserigen, dicken Epidermis entspricht ein zwischensubstanzreiches, derbes Bindegewebe. Man sieht nun, daß dem Unterschiede in der Beschaffenheit der Haut auch ein solcher in der Inanspruchnahme von außen entspricht, eine Differenz in den Einflüssen, welche auf die betreffenden Hautstellen einwirken. Die kräftigeren Hautstellen sind dort lokalisiert, wo dauernd stärkere äußere Reize vorhanden sind. Nimmt die Inanspruchnahme durch die äußeren Einflüsse ab, so wechselt auch die Beschaffenheit der Haut, sie wird zarter und dünner und ihre Epithelzapfen werden flacher. Auch das Bindegewebe wird dementsprechend zarter, zwischensubstanzärmer und weniger widerstandsfähig.

Noch stärkere Veränderungen sehen wir, wenn wir abnorme Reize auf die Haut einwirken lassen, indem wir sie auf mechanischem oder auf chemischem Wege beeinflussen, oder Hitze, Kälte oder Strahlen des Radiums oder der Röntgenröhre als Reize benützen. Sobald eine

gewisse Reizstärke gewählt wird, kommt es zu einem vermehrten Wachstum im Epidermisepithel und im Bindegewebe, im ersteren in der Regel mehr als im letzteren. Wie groß die Differenz im Verhalten beider Gewebsarten ist, hängt von der Qualität des Reizes ab. Die Veränderungen können sehr hochgradig werden. Die Zahl der Zellschichten in der Epidermis wird beträchtlich vermehrt, die Neubildung der Zellen findet auch oberhalb der basalen Epithellage statt, größere Mengen von Hornsubstanzen werden gebildet und abgestoßen. Die Epithelzapfen der Epidermis dringen tiefer in das Bindegewebe. Dieses wuchert ebenfalls, wird reicher an Zellen, ärmer an Zwischensubstanz, es wächst zwischen den einzelnen Epithelzapfen höher empor und verlängert daselbst seine Gefäßbäumchen (Papillen). Als Beispiel, wie enorme Wucherungen durch einen passenden Reiz hervorgerufen werden können, mögen die interessanten Versuche Bernhard Fischers dienen, der am Kaninchenohre durch subkutane Injektion von Scharlachrot und ähnlichen fettlöslichen Farbstoffen eine ungewöhnliche Verdickung des epidermalen Gewebes erzielte, welches ganz unregelmäßig in das unter ihm gelegene Bindegewebe eindrang, während letzteres fast gar nicht zum Wachstume angeregt wurde. Ähnliche Veränderungen, wenn auch in geringerem Grade, lassen sich übrigens durch die verschiedensten chemischen oder thermischen Reizmittel oder durch Strahlen erzielen. Hierbei sieht man ebenfalls, daß die Konfiguration der Grenzen zwischen Epithel und Bindegewebe während des Wachstumes höchst unregelmäßig wird, indem die gegenseitige Durchdringung dieser Gewebe zunimmt. An den

einzelnen Zellen bemerkt man gleichfalls nicht unbeträchtliche Störungen, welche sich an vielen Zellen in Form von Degenerationserscheinungen zeigen und sich namentlich an den Teilungsfiguren der Zellen bemerkbar machen. Es kommen hierbei alle möglichen Formen atypischer Teilungsprozesse vor.

Diese Wucherungserscheinungen treten aber nur dann auf, wenn der Reiz eine bestimmte Intensität nicht überschreitet. Ist dies der Fall, so tritt Wachstumshemmung oder sogar der Tod der Zelle ein. Die Verminderung der Wucherung ist aber nicht bei allen Reizarten gleich leicht nachweisbar; während sie bei Anwendung von Röntgen- oder Radiumstrahlen z. B. außerordentlich deutlich zutage tritt, indem hier die Zone der wachstumshemmenden Reizstufe verhältnismäßig breit ist, ist es bei andern Reizen oft schwer, die Wachstumshemmung, welche bei stärkerer Läsion, als sie zur Vermehrung der Wucherung nötig ist, auftritt, überhaupt zu erkennen. Eine besondere Komplikation ist in der Tatsache gegeben, daß wir die Reize nicht genau lokalisieren können, so daß der an einer Stelle wachstumshemmende Reiz in der nächsten Umgebung, wo er schwächer wirkt, vermehrte Wucherung bedingt, wodurch die verminderte Proliferation im Zentrum des Reizherdes verdeckt werden kann. Es kann auch vorkommen, daß ein verhältnismäßig starker Reiz bei einer Zellgruppe noch nachträglich zu übermäßiger Wucherung führt, nachdem er eine zeitlang wachstumshemmend gewirkt hat.

Verschiedene Hautstellen desselben Tieres reagieren auf die einzelnen Reizarten quantitativ verschieden. Auch

das Alter der Tiere ist von Einfluß auf die Reaktionsstärke; die Haut junger Tiere gerät leichter in Wucherung, als jene der alten. Die Hemmung des Wachstums und der Zelltod ist bei jungen Individuen auch leichter zu erreichen als bei alten, doch ist die Differenz hierbei nicht so groß, als bei der Proliferationssteigerung. Interessant ist die von Fischer gefundene Tatsache, daß Scharlachrot, welches die Epithelien der Epidermis in eine beträchtliche Wucherung versetzt, für viele Epithelzellen fast indifferent ist. Wir haben hier also einen für eine Zellart spezifischen Reiz vor uns. In ähnlicher Weise sehen wir auch bei andern Reizformen gewaltige Differenzen in der Reaktion der verschiedenen Zellarten. Insbesondere zwischen Bindegewebe und Epithel treten derartige Unterschiede sehr häufig in Erscheinung.

Schon diese großen Differenzen in der Wirkung der Reize auf verschiedene Gewebsarten weisen darauf hin, daß die Zellen selbst den direkten Angriffspunkt für die Reize bilden und nicht etwa auf dem Umwege veränderter Blutzirkulation oder trophischer Störungen infolge der Schädigung der Nerven in Mitleidenschaft gezogen werden. Einen direkten Beweis für diese Auffassung erbringen die Versuche von Fürst, welcher feststellen konnte, daß bei Anwendung thermischer Reizung bis zu einem bestimmten Temperaturgrade trotz starker Hyperämie doch nur ein geringes Wachstum erfolgt, während, sobald diese Grenze überschritten ist, eine rapide Wucherung ausgelöst wird, obwohl die Blutzufuhr keine weitere Steigerung erfährt. Daraus geht die relative Unabhängigkeit des Reizeffektes von der Reaktion des Gefäßsystems mit Sicher-

heit hervor. Systematische Untersuchungen an nervenlosen Hautstücken sind nicht angestellt, man kann aber doch aus manchen klinischen Beobachtungen ersehen, daß auch nach vollständiger Vernichtung der motorischen und sensiblen Leitungsfähigkeit der zum betreffenden Bezirke gehörenden Nerven die Wundheilungsvorgänge keinen prinzipiellen Unterschied gegenüber der Norm aufweisen. Berücksichtigt man ferner noch, daß die Reaktion auf Reize auch bei solchen Organismen vorkommt, welche keine Nerven besitzen, so ist es außerordentlich unwahrscheinlich, daß vom Nervensysteme ein ausschlaggebender Einfluß auf die Reizeffekte ausgeübt wird. Eine weitere Möglichkeit wäre noch die, daß der Reiz die Zellen nicht unmittelbar zur Wucherung bringt, sondern erst indirekt durch Änderungen, welche die Umgebung der einzelnen Zellen betreffen. Es können durch Reize ja allerhand Alterationen bedingt werden, wie Exsudationen, Infiltrationen mit Wanderzellen, Absterben einzelner Gewebsteile. Es ist wohl zuzugeben, daß unter Umständen auch solche Momente in Frage kommen. Es sind aber manche Fälle beobachtet, wie z. B. der erwähnte Wärmeversuch von Fürst, bei denen nach geringer Überschreitung der kritischen Reizstärke unter deutlichen Veränderungen an den einzelnen Zellen ohne entsprechendes Hervortreten sonstiger Gewebsstörungen lebhafte Wucherungen ausgelöst wurden. Wir haben also allen Grund zur Annahme, daß der wichtigste Angriffspunkt der Wachstumsreize in den Zellen selbst zu suchen ist.

Wenn wir nun versuchen, uns eine Vorstellung von dem Prozesse zu machen, der auf die Reizung hin das

vermehrte Wachstum auslöst, so haben wir mit zwei Möglichkeiten zu rechnen. Es könnte sich nämlich um eine direkte Erregung oder Verstärkung der assimilierenden Elemente der Zellen handeln oder, der Anschauung Weigerts gemäß, um eine partielle Läsion der Zellen, durch welche Wachstumshemmungen beseitigt werden, die für gewöhnlich die Assimilationsfähigkeit der Zellen beschränken. Gegen die erstere Annahme sprechen mehrere Momente. Wir sehen, daß bei allmählicher Steigerung des Reizes das Wachstum nicht allmählich verstärkt wird, sondern ganz plötzlich bei einer bestimmten Reizstärke oft explosionsartig in Erscheinung tritt. Diese Tatsache läßt sich leicht durch die Vernichtung präformierter Hemmungen erklären, keineswegs aber durch direkte Energiezufuhr, durch welche der Wachstumsprozeß beschleunigt werden könnte. Ebensowenig läßt sich mit einer derartigen Vorstellung die Tatsache vereinigen, daß Reize von entgegengesetzter Qualität in gleicher Weise wachstumsauslösend wirken können. Es müßte dann, wenn der eine von ihnen die Wucherungsenergie unmittelbar vermehrt, der andere das Gegenteil hervorrufen. Auch die Nachwirkung des Reizes wäre nur durch die besondere Hilfshypothese zu erklären, daß die zugeführte Energie gebunden wird und erst später allmählich in Aktion tritt. Noch weniger als eine direkte Begünstigung des Wachstumsvorganges durch Energiezufuhr ist eine Verstärkung der Wachstumsorgane der Zellen selbst, unabhängig von einer Verbesserung ihrer Funktionsbedingungen durch einen einmaligen Reiz denkbar. Eine solche kann nur unter ganz bestimmten günstigen Bedingungen vor sich

gehen und erfordert immer längere Zeit. Bei der Annahme einer Schädigung dagegen, welche gewisse Hemmungen beseitigt, entfallen alle Schwierigkeiten. Sie macht sowohl das rasche mächtige Einsetzen des Wachstums bei einer bestimmten Reizstärke, wie den ähnlichen Effekt verschiedener Reizqualitäten und das Andauern der Wirkung nach dem Aufhören des Reizes ohne weiteres verständlich. Zudem sehen wir auch histologisch an den von Wucherungsreizen betroffenen Zellen häufig Degenerationserscheinungen, welche eine gewisse Schädigung dokumentieren.

Die verschiedenen Arten der Reizung wirken verschieden lange nach. Während sich bei manchen die Wucherung nach dem Aufhören der Reizung rasch vermindert, dauert es bei andern längere Zeit, bis der normale Zustand restituiert erscheint. So stellen sich nach einmaligem Kältereiz in relativ kurzer Zeit die physiologischen Verhältnisse wieder her, während dies nach der Applikation von Radiumstrahlen beträchtlich länger dauert. Besonders lang währt die Wucherung bei der Regeneration von Substanzverlusten. Hier liegen aber ganz eigenartige Bedingungen vor. Zunächst sind die Reize außergewöhnlich komplexer Natur und aus thermischen, mechanischen und verschiedenartigen chemischen Komponenten zusammengesetzt. Die einzelnen Reizfaktoren sind verhältnismäßig schwachwirkend und erzeugen die starke Proliferation offenbar auch nur deshalb, weil das Protoplasma der Zellen infolge der Zerstörung der Zellverbände den äußeren Einflüssen besser zugänglich ist. Überdies wirken die Reize kontinuierlich ein und hören nicht eher

auf, als bis die Regeneration vollendet ist. Die Regenerationsreize sind im allgemeinen nicht intensiv genug, um das Leben der Zellen zu gefährden. Auch andere Reize, die nur kurze Zeit appliziert werden, können durch Alteration einzelner Gewebsteile weitere sekundäre Reizwirkungen auslösen, die nach dem Abklingen der ersten Reizwirkung noch anhalten. Man darf daher ohne genauere Analyse nicht die gesamte Wucherung des betreffenden Gewebes auf direkte Schädigung der einzelnen Zellen durch den ersten Reiz zurückführen. Es kann aber auch ohne diese Komplikation ein länger dauerndes Wachstum durch einen einmaligen Reiz ausgelöst werden.

Die Wucherung, welche auf einen einmaligen Reiz hin erfolgt, geht jedoch bei allen normal reagierenden Geweben nicht endlos weiter, sondern die Wachstumssteigerung hört nach einiger Zeit auf. Die Zellen haben sich dann offenbar von den Schädigungen, welche der Reiz setzte, erholt und die Funktion der Selbsthemmung des Wachstums, welche ihnen im physiologischen Zustande zukommt, durch Restitution ihrer Hemmungen wieder gewonnen.

Wiederholt man nun einen bestimmten Reiz in so großen Intervallen, daß die Zellen in der Zwischenzeit immer wieder zur Ruhe kommen, so bemerkt man eine sehr wichtige Erscheinung. Die Reaktion auf die Reize wird geringer und schließlich vermag dieselbe Reizstärke, welche früher lebhafte Wucherung auslöste, keine Wachstumssteigerung zu erzielen. Nur wenn die Intensität des Reizes entsprechend erhöht wird, gelingt es auch dann noch eine Vermehrung der Wucherung hervorzurufen. Es

zeigt sich ferner, daß diese gegen den Wachstumsreiz unterempfindlichen Zellen auch schwerer zum Absterben zu bringen sind, indem sie jenen Dosen des Reizes, die früher tödlich wirkten, nicht mehr erliegen. Genaue Vergleiche, wie sie in den systematischen Versuchen von Werner durchgeführt wurden, lassen jedoch erkennen, daß die Unterempfindlichkeit gegen den wachstumsfördernden Effekt der Reize rascher zunimmt, als jene gegen die tödlichen Schädigungen durch denselben. Wählt man, um fortgesetzte Wucherungen zu erzielen, immer intensivere Reize in Intervallen, welche genügen, um die Wirkung jedes einzelnen Reizes abklingen zu lassen, so gelingt es dennoch nicht, immer wieder gleichstarkes Wachstum auszulösen. Die Stärke der Reize, welche nötig wäre, um dies durchzusetzen, nähert sich schließlich jener Grenze, welche für die Zellen totbringend ist. So kommt man schließlich an einen Punkt, wo man durch diese Reizqualität überhaupt keine Wucherung mehr erzielen kann. Die Zellen werden also dem Reize gegenüber widerstandsfähiger; es findet eine Anpassung an den Reiz statt. Diese Resistenzerhöhung geht gegenüber den wucherungserregenden Effekten des Reizes rascher vor sich als gegenüber den tödlichen.

Wird ein Reiz kontinuierlich angewandt, oder in sehr kurzen Intervallen, so ist der Endeffekt je nach der Reizstärke verschieden. Ist die Intensität des Reizes gering, so kann eine Resistenzerhöhung gegen den wucherungserregenden Reiz stattfinden, so daß das Wachstum nicht weiter fortschreitet, sondern schließlich sogar abnimmt. Ist die Reizstärke hingegen eine große, so wird

die Erholung der Zellen von der Schädigung verhindert; es tritt dann durch Kumulierung der Reizwirkung eine Verstärkung der Wucherung bis zu einem bestimmten Maximum auf, und dann erfolgt bei weiterer Reizung der Tod der Zelle. Wählt man die Reizstärke und die Intervalle so, daß die Zellen sich erholen, aber doch nicht zu maximaler Widerstandsfähigkeit gelangen, so kann das abnorm starke Wachstum des Gewebes recht lange erhalten bleiben. Man beobachtet dann auch, daß die Fähigkeit der Zelle, die Wachstumshemmung zu restituieren, unter diesen Bedingungen leidet, indem das Gewebe nach Aufhören einer solchen Reizung langsamer zur Ruhe kommt, als nach einmaliger Reizwirkung. Die Fähigkeit, unterempfindlich zu werden, bleibt aber immer noch soweit erhalten, daß die Zelle nach Aufhören der Reizungen resistenter wird, als eine noch nicht gereizte, wenn auch später, als nach Reizung mit voller Erholungsmöglichkeit. Da diese Resistenzerhöhung nun der wachstumsauslösenden Reizquote gegenüber rascher und stärker erfolgt als der abtötenden, so kommt die Wucherung doch schließlich, mag die Reizung erfolgen, wie sie will, zum Stillstand. Wählt man nämlich die Intervalle derart, daß die Zelle sich den wachstumserregenden Reizkomponenten gegenüber so erholen kann, daß sie sich wie eine ungereizte Zelle verhält, so ist sie der tödlichen Wirkung des Reizes gegenüber mangelhaft erholt (überempfindlich) und muß daher infolge einer Kumulation der Reizwirkungen zugrunde gehen. Sind die Intervalle aber derart dosiert, daß die Zelle den tödlichen Reizen gegenüber nicht empfindlicher ist als eine normale, so ist sie den Wachs-

tumsreizen gegenüber schon unterempfindlich. Eine vollkommene Aufhebung der Fähigkeit, gegen Wachstumsreize unterempfindlich zu werden, kann durch noch so lange fortgesetzte Applikation eines der gewählten Reize überhaupt nicht zustande kommen, da die Widerstandsfähigkeit gegen die tödlichen Reize mehr leidet als jene gegen die wachstumserregenden. Die Zelle würde also früher absterben.

Die Eigenschaft der Zellen, gegen Reize resistenter zu werden, kommt den verschiedenen Reizqualitäten gegenüber durchaus nicht in gleichem Maße zur Geltung. Während die Resistenzerhöhung gegen thermische Reize relativ rasch erfolgt, ist dies z. B. den Strahlenreizungen gegenüber weit langsamer der Fall. Besonders spät erfolgt die Widerstandssteigerung gegen die Regenerationsreizung. Was den Grad der Resistenzerhöhung betrifft, der überhaupt erreicht werden kann, so ist dieser für die verschiedenen Reizarten schon deshalb verschieden, weil die Differenz zwischen dem wachstumserregenden und tödlichen Reizquantum von vornherein nicht dieselbe ist. Während der Unterschied zwischen beiden Reizstärken für die thermischen Traumen ein ziemlich beträchtlicher ist, erscheint er bei den aktinischen bedeutend geringer. Außerdem kommt es jedoch auch darauf an, wie rasch sich die Zellen einerseits an die wachstumsauslösenden, anderseits an die tödlichen Wirkungen der Reize anpassen. Je weniger sich die Zelle gleichzeitig an die tödliche Reizwirkung anpaßt, um so weniger hochgradig kann die Resistenzerhöhung werden.

Die Anpassungsfähigkeit variiert auch wahrscheinlich

je nach der Art der Gewebe. Bei der Haut wäre es naheliegend, das Verhalten des Bindegewebes mit dem des Epithels zu vergleichen; allein dieses reagiert auf die in den bisher angestellten Versuchen gewählten Reize um so viel besser, als das erstere, daß ein direkter Vergleich der Anpassung kaum möglich ist. Bei der Regeneration, bei welcher beide Gewebe gut reagieren, ist wiederum die Bewertung der Anpassung des Bindegewebes eine außerordentlich schwierige. Dagegen läßt es sich feststellen, daß junges und altes Epithel wichtige Differenzen bezüglich ihrer Anpassungsfähigkeit aufweisen. Das Epithel junger Individuen ist empfindlicher sowohl gegen die Wachstumsreize, wie gegen die tödlichen Schädigungen, paßt sich aber gegen beide weit besser an. Dies gilt für alle untersuchten Reize. Überempfindlich gegen die verschiedensten Reize sind auch die durch einfache Hyperämie zum Wachstume gebrachten Gewebe. Auch die durch Regenerationsreize in Wucherung versetzten Gewebe können andern Reizen gegenüber überempfindlich sein, selbst dann, wenn die Wucherungsgeschwindigkeit schon nicht mehr übernormal ist. So werden die Epithelien einer seit langem in Heilung begriffenen Wunde, deren Epidermis kaum mehr Zellen neu bildet, als die normale, trotzdem von Strahlen- oder Kältereizen leichter zur Wucherung oder zum Absterben gebracht, als die Epithelien der intakten Haut. Ist das Wachstum der Epidermis nicht durch Substanzverluste, sondern durch spezielle Reize ausgelöst, so besteht nur so lange eine Überempfindlichkeit, als Wucherung ohne Anpassung an diesen Reiz erfolgt. Tritt letztere ein, so erstreckt sie sich gleich-

zeitig auch auf andere Reize in mäßigem Grade, jedoch nicht auf die regenerativen. Diese eigenartige Erscheinung weist darauf hin, daß unter den Regenerationsreizen ein Faktor vorhanden ist, welcher von allen übrigen untersuchten Reizqualitäten mehr abweicht als diese untereinander, indem er ganz andere Veränderungen an der Zelle hervorruft, so daß die Resistenzerhöhung gegen diese Komponente auch von anderer Art sein muß.

Von der Erholung und Anpassung des Gewebes ist die Erholungs- und Anpassungsfähigkeit desselben zu unterscheiden. Die Restitutionsfähigkeit der Wachstumshemmungen findet darin ihren Ausdruck, daß die Wucherung nach dem Aufhören des Reizes früher oder später wieder zum Stillstande kommt. Die Anpassungsfähigkeit zeigt sich dadurch, daß man nach dem Aufhören des Wachstums die Reizintensität steigern muß, um wieder Wachstum auslösen zu können. Wenn die Zellen durch irgend einen Reiz vorbehandelt worden sind, so sinkt dadurch sowohl die Restitutionsfähigkeit, wie die Anpassungsfähigkeit für alle andern Reize, auch dann, wenn Unterempfindlichkeit für diese Reize besteht. Ganz besonders bemerkenswert ist es, daß diese Verringerung der Restitutions- und Anpassungsfähigkeit dem zweiten Reize gegenüber auch dann eintritt, wenn die Restitutions- und Anpassungsfähigkeit für den ersten Reiz keine nachweisbare Verminderung erfahren hat. So fand Werner, daß ein an Kälte hochgradig angepaßtes Epithel auf Strahlenwirkung erheblich länger wucherte, als ein normales, während es nach erneuter Kältereizung kein abnorm langdauerndes Wachstum aufwies, obgleich der

Kältereiz anfangs eine starke Wucherung ausgelöst hatte. Gleichzeitig ist zu bemerken, daß die Resistenz gegenüber den Strahlenreizen nach der Behandlung mit Strahlen nicht so stark zunahm, wie bei normalen Geweben. Dabei erwies sich das an Kälte angepaßte Gewebe bei der ersten Bestrahlung auch der Strahlenreizung gegenüber als unterempfindlich, indem eine größere Dose zur Hervorbringung des Wachstums notwendig war, als die für normales Epithel ausreichende. Bei gleichzeitiger oder alternierender Anwendung zweier verschiedener Reize war ein Absinken der Restitutions- und Anpassungsfähigkeit beiden Reizen gegenüber zu konstatieren. Zu einem dauernden Wachstume kam es jedoch auch in jenen Fällen, in denen die Anpassung sich am schwächsten entwickelte, nicht, und zwar deshalb, weil die Anpassungsfähigkeit an die wachstumsauslösende Reizstärke immer noch besser blieb als jene an die totbringende.

Wir haben uns bemüht, die komplizierten Erscheinungen, welche bei den Reizversuchen an den Zellen beobachtet wurden, auf möglichst einfache Weise zu erklären, und sind dabei zu folgenden Vorstellungen gelangt. Wie erwähnt, kann die Auslösung der Wucherung durch äußere Reize nur durch den Ausfall wachstumshemmender Teile der Zellen verständlich gemacht werden. Wir haben also in der Zelle neben den zum Leben unbedingt nötigen Organen noch andere anzunehmen, welche für den Lebensprozeß nicht absolut nötig sind, aber den Ablauf desselben sehr wesentlich beeinflussen, indem sie die gesamte assimilatorische Tätigkeit aller Zellteile beschränken. Dies könnte entweder durch Abhaltung der Nahrung oder durch

eine chemische Hemmung des Assimilationsvorganges geschehen. Die Ausschaltung der wachstumshemmenden Bestandteile vollzieht sich wahrscheinlich selten nur direkt durch die zerstörende Wirkung des Reizes, sondern in den meisten Fällen wohl auf dem Umwege, daß abnorme chemische Prozesse angeregt werden, welche die Wachstumshemmungen sekundär destruieren. Da die Wucherung schon durch solche Reize ausgelöst wird, welche die Zelle im übrigen nicht wesentlich schädigen, so muß man den wachstumshemmenden Teilen eine besondere Empfindlichkeit den betreffenden Reizen gegenüber zuschreiben.

Wir haben ferner gesehen, daß die durch Reize zum Wuchern gebrachten Zellen auch schon durch schwächere Reize vernichtet werden, als normale. Diese Erscheinung kann auf drei Momenten beruhen. Zunächst ist es nicht unwahrscheinlich, daß die lebenswichtigen Teile auch durch den schwächeren, wachstumsauslösenden Reiz eine gewisse Läsion erfahren haben, welche bei nochmaliger Einwirkung eines gleichartigen Reizes zum Ausdrucke kommt (kumulative Wirkung). Die Beobachtungen von Fürst, welcher fand, daß Kältereize in sehr geringen Intervallen einen geringeren Effekt haben, als solche in etwas größeren Pausen, so daß die Kumulation erst oberhalb einer gewissen Intervallgröße beginnt, weisen jedoch darauf hin, daß der genannte Faktor nicht der einzige sein kann. Diese Erscheinung ist entweder dadurch zu erklären, daß das Wachstum der Zelle infolge des veränderten Stoffwechsels die Überempfindlichkeit bedingt. Man muß dann auch annehmen, daß das Wachstum nicht sofort nach der Zerstörung der Wachstumshemmung ein-

setzt, sondern erst nach Elimination der Abbauprodukte derselben. Es könnte aber auch sein, daß die durch den Reiz zerstörten Bestandteile die Reizwirkung durch Absorption oder Neutralisierung abschwächen oder auch mechanisch abhalten. Derartige reizhemmende Teile finden sich in der Zelle vielleicht auch vorgebildet. Durch den Ausfall schützender Substanzen läßt sich die Überempfindlichkeit der Zelle nach der Reizwirkung ebenfalls erklären. Diese schützenden Substanzen brauchen von den wachstumshemmenden nicht verschieden gedacht zu werden. Für ihre Identität spricht, daß die Überempfindlichkeit gegen die tödlichen Reizstärken der Intensität des Wachstums ziemlich parallel geht.

Außer den genannten Veränderungen kann man bei den wuchernden Zellen eine Abnahme des Organisationsvermögens konstatieren. Auch diese Alteration läßt sich auf den Ausfall besonderer Zellteile zurückführen, die gleichfalls empfindlicher sein müssen, als die zum Leben unbedingt nötigen. Ob diese Teile eine wachstumshemmende Funktion neben ihrer spezifischen Bedeutung besitzen, ist nicht festzustellen. So viel aber ist sicher, daß sie nicht die einzigen wachstumshemmenden Bestandteile der Zelle sind, da die Gewebe einerseits, trotz schnelleren Wachstums, normal angeordnet sein, und anderseits, trotz völliger Aufhebung der Organisation, ganz langsam wuchern können.

Wir haben ferner gesehen, daß die Zellen nach dem Abklingen der Reizwirkung nach einiger Zeit ihr gesteigertes Wachstum wieder einstellen und dann für Reize

gleicher Qualität eine Resistenzerhöhung aufweisen, welche für die wachstumsauslösenden Reizstärken größer ist, als für die tödlichen. Diese Anpassung an den benützten Reiz ist, wie erwähnt, mit weiteren qualitativen Änderungen der Zelle verbunden, indem diese einigen andern Reizen gegenüber auch resistenter geworden ist, für andere dagegen überempfindlich. Die Fähigkeit, dem zweiten Reize gegenüber resistenter zu werden, hat in allen Fällen abgenommen, ist aber doch noch deutlich erhalten. Diese Schwankungen sind bei den wachstumshemmenden Zellbestandteilen viel stärker ausgeprägt, als bei den lebenswichtigen. Da eine für einen Reiz angepaßte Zelle jedem andern Reize gegenüber anders angepaßt ist, so müssen wir annehmen, daß die Anpassung sich auf ganz bestimmte Bestandteile der wachstumshemmenden oder lebenswichtigen Plasmateile bezieht, welche für die einzelnen Reize verschieden empfindlich sind. Dafür spricht ferner auch, daß die Epidermis, selbst dann, wenn sie durch Kälte zur schnellsten Wucherung gebracht wird, welche auf diesem Wege überhaupt zu erzielen ist, doch noch durch Setzung von Wunden vermittelst des Regenerationsreizes zu noch rascherem Wachstume gezwungen werden kann, und daß auch im Stadium der schnellsten Wundheilung der Kältereiz noch eine Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit bedingt. Da die Resistenzerhöhung an einen Reiz aber auch eine Resistenzerhöhung manchen andern Reizen gegenüber bedingt, so folgt daraus, daß die Wirkungen verschiedener Reize sich teilweise auch auf die gleichen Bestandteile erstrecken.

Die Anpassung beruht offenbar auf einer Verringe-

rung der empfindlichen Zellteile durch die Läsion. Man könnte zunächst ja auch daran denken, daß eine Hyperregeneration der besonders geschwächten Teile stattfindet; mit dieser Annahme ist die vermehrte Resistenz jedoch in keiner Weise zu erklären. Schreibt man diesen vermehrt aufgetretenen, besonders empfindlichen Teilen die Fähigkeit zu, das Wachstum der Zelle zu hemmen, so müßte die Zelle durch einen Reiz gleicher Art gerade leichter zur Wucherung gebracht werden, da die Wachstumshemmungen dann einen größeren Prozentsatz an empfindlichen Teilen enthielten. Setzt man dagegen voraus, daß die leicht zerstörbaren Teile nicht wachstumshemmend sind, sondern besondere wachstumshemmende Organe vor der Reizwirkung schützen, so ist die erschwerte Wucherungsauslösung durch Hyperregeneration dieser Teile doch nicht zu erklären, da die vermehrte Resistenz der Zelle sich nicht nur auf die Kapazität, sondern auch auf die Intensität des Reizes bezieht. Die Resistenz gegen intensivere Reize ist ja nicht von der Menge, sondern von der Widerstandsfähigkeit der schützenden Substanzen abhängig. Die Verringerung der empfindlichen Zellteile wird deshalb zu einer lang dauernden, weil auch das Ersatzvermögen der betreffenden Teile gelitten hat, so daß sie langsamer restituiert werden. Da die an einen Reiz angepaßten Zellen jedoch nicht stärker wachsen, als normale, so muß man annehmen, daß der Ausfall der durch den Reiz destruierten Teile durch andere wachstumshemmende Substanzen, deren Regenerationsvermögen durch den Reiz nicht in gleicher Weise geschädigt wurde, kompensiert wird. Dies läßt sich bei der gegen den Kältereiz

angepaßten Haut direkt nachweisen, indem diese, wie Werner beobachtete, nach öfter wiederholter Gefrierung schwerer zur Vereisung zu bringen ist, als vor der Behandlung (z. B. nach 90—100, statt nach 15—20 Sekunden). Das übermäßige Wachstum dieser vikariierend eintretenden Teile findet so lange statt, bis die gesamten Wachstumshemmungen wieder die physiologische Stärke erreicht haben. Ein Überschuß von wachstumshemmenden Teilen kann sich niemals einstellen, da die Assimilation aufhören würde, ehe dieser Zustand sich ausgebildet hat. Man muß annehmen, daß die Wachstumshemmungen Antagonisten jeder assimilatorischen Tätigkeit sind, folglich auch ihrer eigenen. Sonst würden ja die Wachstumshemmungen ununterbrochen zunehmen.

Mit Hilfe dieser Anschauung lassen sich alle beobachteten Tatsachen der Reizwirkung leicht verständlich machen. Die Überempfindlichkeit für ganz andersartige Reize beruht danach darauf, daß die im Überschuß vorhandenen, für den ersten Reiz unterempfindlichen Teile für den zweiten Reiz gerade empfindlich sind. Die geringere Ersatzfähigkeit der durch den zweiten Reiz ausgeschalteten Wachstumshemmungen basiert darauf, daß nach der Wirkung des zweiten Reizes die Restitution der Wachstumshemmungen hauptsächlich von solchen Teilen ausgehen muß, welche durch den Reiz geschädigt sind. Dasselbe Moment erklärt auch die geringere Anpassungsfähigkeit. Diese ist deshalb gesunken, weil verhältnismäßig wenige Teile vorhanden sind, welche vikariierend eingreifen könnten.

Die Veränderungen an den lebenswichtigen Organen

sind in ganz analoger Weise zu erklären, nur sind diese überhaupt resistenter und weniger anpassungsfähig, wohl deshalb, weil sie aus nicht so verschieden resistenten Substanzen bestehen. Aus demselben Grunde ist ihre Anpassungsfähigkeit einem zweiten Reize gegenüber auch nicht so leicht herabzumindern. Diejenigen Zellteile, welche die Organisation bedingen, scheinen ebenfalls anpassungsfähig zu sein. Dafür spricht folgende Beobachtung Werners: Wenn eine gegen Kälte angepaßte Haut durch Setzung eines Substanzverlustes zur Regeneration angeregt wird, so erfolgt eine raschere Wucherung, als bei der physiologischen Regeneration. Trotzdem ist die Zapfenbildung der Epidermis eine geringere. Da man nicht voraussetzen kann, daß das Bindegewebe weniger aufgelockert ist, da es ja eher rascher wächst als sonst, kann man nur annehmen, daß die geringere Tendenz des Epitheles zum Tiefenwachstum auf stärkerer Kohäsion beruht. Morphologisch läßt sich auch dementsprechend eine beträchtliche Verdickung der Protoplasmafibrillen nachweisen.

Ähnliche qualitative Veränderungen, wie wir sie nach experimenteller Reizung der Gewebe hervortreten sahen, finden sich auch bei jenen Geweben, welche alten Individuen angehören. Die Zellen sind sämtlichen geprüften Reizen gegenüber unterempfindlich, indem erst stärkere Reize eine Wucherung auslösen und den Tod herbeiführen. Die Wachstumshemmungen werden aber langsamer restituiert, weshalb das Gewebe, wenn es einmal zur Wucherung gebracht ist, länger wächst als ein junges. Die Anpassungsfähigkeit ist herabgesetzt. Man braucht die In-

tensität des Reizes nicht so stark zu erhöhen, um die zum Stillstande gekommene Wucherung aufs neue anzuregen. Diese Erscheinungen sprechen dafür, daß die Gewebe auch unter physiologischen Bedingungen durch Reize getroffen werden, welche einen Teil der lebenden Substanz abbauen und eine Regeneration veranlassen, welche nicht allein von den geschädigten Teilen ausgeht. Dieser Prozeß vollzieht sich sehr langsam. Man muß daher annehmen, daß der Abbau ein sehr geringer ist. Aus den angeführten Eigenschaften der alten Gewebe geht unzweifelhaft hervor, daß die normalen Reize komplexer Natur sind und alle Qualitäten der geprüften Reize umfassen müssen, da sonst gegen einen der Reize Überempfindlichkeit entstehen müßte.

Die Anpassung vollzieht sich bei normal reagierenden Zellen unter allen Umständen, auch dann, wenn man sie aus dem Verbande herausreißt und in anderes Bindegewebe transplantiert. So erklärt es sich, daß überpflanzte Gewebe nur in der ersten Zeit wuchern, später aber zur Ruhe kommen, wobei allerdings die früher schon besprochenen Momente der Ernährungsstörung und der Abkapselung durch Bindegewebe mitspielen. Ribbert ist der Anschauung, daß die Wachstumsfähigkeit der aus dem Verbande gelösten Zellen eine unbeschränkte ist und nur deshalb bei Transplantationen nicht zum Ausdrucke gelangt, weil die Zellen zu schwer geschädigt wurden. Aber auch dort, wo von einer derartigen Läsion nicht die Rede sein kann, wo die Zellen ganz im Sinne Ribberts allmählich an den fremden Ort gelangen und aus dem Verbande ausgeschaltet werden, wie es z. B. bei den Versuchen

Fischers in besonders ausgesprochener Weise der Fall ist, kommt es zu keinem unbeschränkten Wachstume, sondern die Wucherung bleibt stehen, sobald der Reiz erlischt. Die Ausschaltung als solche kann niemals eine fundamentale Änderung in der Wachstumsart der Zellen bedingen. Eine solche kommt eben überhaupt nicht durch eine Änderung der Korrelationen der Zellen untereinander zustande, sondern kann nur durch eine Änderung der Reaktionsfähigkeit der Zellen selbst herbeigeführt werden.

In der normalen Reaktionsfähigkeit der Zellen auf äußere Reize haben wir demnach das wichtigste Moment zu erblicken, auf dem die Regelung der Wachstumsvorgänge im Organismus basiert, wobei wir unter Reizen auch die gegenseitige Einwirkung der Körperzellen aufeinander zu verstehen haben. An die normalerweise von den einzelnen Geweben ausgehenden Reize sind die benachbarten Gewebe dauernd angepaßt, so daß eine gegenseitige Beeinflussung (z. B. Hemmung) gar nicht mehr zu erfolgen braucht. Diese Anpassung hat aber nur zwischen Geweben gleichartiger Organismen stattgefunden und gilt in vollstem Maße nur für benachbarte Gewebe eines und desselben Körpers. Dieses Gleichgewicht kann durch einen fremden äußeren Reiz, wenn er auch die verschiedenen Gewebe ungleich beeinflußt, trotzdem normalerweise nicht dauernd gestört werden, da die Anpassung der vom Reize betroffenen Gewebe ungefähr seiner Wirkung entsprechend erfolgt. Durch diese richtig abgestufte Anpassung der einzelnen Zellen an die verschiedensten Reize kann im Organismus die wunderbare Harmonie aller Teile zustande kommen, ohne daß ein fortdauernder Kampf der einzelnen

Gewebe gegeneinander stattzufinden braucht. Aus demselben Grunde ist es auch unnötig, anzunehmen, daß bestimmte zentrale Organe das Wachstum beherrschen und leiten müssen.

Wir haben nun die wichtigsten Gesetze kennen gelernt, nach denen das Wachstum der normalen Gewebe vor sich geht. Wenn wir die Eigenschaften der malignen Gewebe auf Grund der gewonnenen Anschauungen einer Analyse unterziehen, so bemerken wir nach den verschiedensten Richtungen hin auffallende Abweichungen, die jedoch nicht alle bei sämtlichen malignen Tumoren angetroffen werden. Die auffallendste Erscheinung ist das dauernd beschleunigte Wachstum, welches bei den meisten bösartigen Geschwülsten so im Vordergrunde steht, daß es vielfach überhaupt als deren wichtigste Eigenschaft hingestellt wird. Vorübergehend gesteigerte Wucherung kommt, wie erwähnt, sehr leicht bei normalen Zellen zustande; daher ist die Beschleunigung als solche keineswegs für Malignität beweisend. Ebensowenig ist der Grad der Beschleunigung des Wachstums von ausschlaggebender Bedeutung. So wuchert z. B. der gravide Uterus bedeutend schneller als die bösartigsten Karzinome dieses Organs, und die menschliche Eizelle vermehrt sich bekanntlich binnen 40 Wochen auf das dreimillionenfache. Dauerndes Wachstum allein ist durchaus physiologisch, da es eigentlich bei allen Geweben in verschiedenem Grade zur Beobachtung gelangt. Die Dauer der Beschleunigung der Wucherung ist dann besonders auffallend, wenn maligne Tumorzellen mehrere Generationen hindurch transplantiert, d. h. immer von einem Tiere auf ein anderes

weiter überimpft werden, wie z. B. in den Versuchen von Ehrlich und Apolant, die dies durch mehr als 90 Generationen durchführen konnten. Da diese Geschwülste sehr rasch wachsen, so ergibt dies eine ganz ungeheure Menge von neugebildeten Tumorzellen. Auch hier ist das dauernde Wachstum allein nicht als etwas Abnormes zu betrachten, da normales Epithel sehr gut auf andere Individuen transplantiert werden kann und kein Grund zu der Annahme vorliegt, daß dieses nicht durch ebensoviele Generationen hindurch weitergeimpft werden könnte. Nur die Kombination beider Faktoren, das dauernd gesteigerte Wachstum kommt bei nicht bösartig wuchernden Geweben niemals vor.

Es muß aber bemerkt werden, daß dauernd beschleunigtes Wachstum keineswegs zu allen Zeiten bei malignen Tumoren vorhanden sein muß. Es gibt sicher bösartige Geschwülste, die zeitweise sehr langsam wachsen, ohne dadurch ihre Malignität einzubüßen. Bösartige Zellen können jahre-, ja jahrzehntelang liegen bleiben, ohne weiter zu wuchern, um dann doch wieder in malignes Wachstum zu verfallen. Charakteristisch für die malignen Zellen ist demnach nur die Fähigkeit zu dauernd beschleunigtem Wachstum.

Wie ist nun dieser Unterschied gegenüber den nicht malignen Zellen zu erklären? Diesbezüglich geben uns die Reizversuche eine eindeutige Antwort. Wir haben schon gesehen, daß die nichtmalignen Zellen die durch die Reize zerstörten Wachstumshemmungen immer restituieren. Wenn Geschwulstzellen gereizt werden, dann zeigt es sich, daß diese Restitutionsfähigkeit fehlt, oder doch

äußerst abgeschwächt ist. Diese Tatsache geht schon aus vielen klinischen Beobachtungen hervor und zeigt sich ganz eklatant in einigen von Ehrlich ausgeführten Versuchen. Nach diesen ist es möglich, durch einmalige mäßige Kälte- oder Wärmereizung langsam wachsende Zellen maligner Mäusetumoren zu dauernd verstärkter Proliferation zu bringen. Diese Wirkung blieb dagegen aus, wenn der Tumor schon von vornherein eine hohe Wachstumsgeschwindigkeit hatte; dieselbe Schädigung, welche die langsam wachsenden Tumoren zu schnellerer Wucherung brachte, führte hier schon zum Tode der Zellen. Auch Michaelis konnte durch Erwärmen des Mäusekarzinomes auf 45° das Wachstum desselben dauernd erhöhen. Noch genauere Untersuchungen haben nach dieser Richtung Clowes und Bäslack angestellt. Sie konstatierten, daß die Zellen des von Jensen gefundenen Mäusekarzinomes durch Erwärmen auf Temperaturen zwischen 37° und 41° zu dauernd rascherem Wachstum veranlaßt werden. Diese wachstumsanregende Wirkung erstreckte sich aber in bemerkenswerter Weise nur auf die relativ langsam wachsenden Tumoren, welche zur Degeneration weniger neigen. Dagegen wurden an und für sich rasch wachsende Geschwülste durch eine Beeinflussung der gleichen Art nicht mehr zu stärkerem Wachstume angeregt, sondern im Gegenteile im Wachstum geschädigt. Da das Geschwulstgewebe isoliert behandelt und erst nachträglich durch Transplantation einer Maus einverleibt wurde, ist durch diese Experimente bewiesen, daß die Veränderung des Wachstums allein durch eine Modifikation der Geschwulstzellen selbst bedingt wurde. Wir

haben schon früher erörtert, daß jede wucherungsauslösende Reizwirkung auf der Wegnahme gewisser Hemmungen beruhen muß, und die Gründe für diese Annahme angeführt. Auch diese Versuche stehen mit unserer Anschauung in bestem Einklang. Wir sehen, daß zwei Reize von entgegengesetzter Qualität nach einmaliger Einwirkung sofort das Proliferationsvermögen der Zellen erhöhen können. Der Unterschied der Tumorzelle von der normalen zeigt sich nur darin, daß die Wucherung dauernd beschleunigt bleibt. Der Versuch beweist ferner, daß eine dauernde Erhöhung der Wachstumsfähigkeit erzielt werden kann, ohne daß eine allmähliche Heranzüchtung dieser Eigenschaft durch natürliche oder künstliche Zuchtwahl notwendig ist.

Dieselbe Art der Reizung ruft aber nicht immer eine Steigerung der Wucherung hervor, sondern nicht selten im Gegenteile eine langdauernde Verminderung des Wachstums. Diese beruht offenbar auf einer Schädigung des gesamten assimilierenden Protoplasmas. Es kommt jedoch auch vor, daß maligne Tumoren von vornherein langsam wachsen und dann plötzlich nach einer Reizung in rapide Wucherung verfallen. Hier muß man annehmen, daß zunächst noch Hemmungen vorhanden sind, welche das raschere Wachstum verhindern, solange sie bestehen. Die abnorme Eigenschaft dieser malignen Zellen bezüglich ihres Wachstums besteht dann darin, daß sie die Fähigkeit, ihre Hemmungen zu regenerieren, ganz oder teilweise eingebüßt haben und daher, sobald die Hemmung einmal weggefallen ist, in dauernd gesteigertem Wachstum verharren müssen.

Eine geringe Steigerung jenes Reizes, welcher hinreicht, um diese Hemmungen zu beseitigen, vermag jedoch schon die lebenswichtigen Organe der Zelle schwer zu schädigen und lange Zeit hindurch vermindertes Wachstum oder sogar den Tod der Zelle herbeizuführen. Bemerkenswert ist es, daß gerade die schnellwachsenden Tumorgewebe sich als besonders empfindlich erwiesen und schon durch solche Reizstärken abgetötet wurden, welche bei langsamer wuchernden Geschwulststämmen die erwähnte Proliferationssteigerung zur Folge hatten. Diese Erscheinung, welche von Ehrlich, sowie von Clowes und Bäslack festgestellt wurde, zeigt aufs neue, daß die Abtötung und die Wucherungserregung verschiedene Grade der Schädigung der Zellen repräsentieren. Ganz allgemein sind die Zellen maligner Tumoren empfindlicher als jene Gewebe, aus denen sie hervorgegangen sind. Damit soll jedoch keineswegs gesagt sein, daß sie labiler sind, als alle normalen Körperzellen überhaupt. Die Tumoren, welche aus an und für sich resistenten Geweben stammen, brauchen durchaus nicht die empfindlichsten Gewebe des gleichen Organismus an Labilität zu übertreffen. Insbesondere sind die Zellen vieler bösartigen Geschwülste widerstandsfähiger als die Elemente des Blutes oder die Ganglienzellen des Zentralnervensystems. Diesem Umstande ist es zuzuschreiben, daß alle jene therapeutischen Maßnahmen, welche bisher zu dem Zwecke unternommen wurden, die Tumorzellen zu vernichten, ohne die benachbarten Gewebe zum Absterben zu bringen, sich wenig erfolgreich gezeigt haben.

Auf die beträchtliche Labilität der Zellen bösartiger

Geschwülste weist schon das starke Hervortreten degenerativer Vorgänge, welches allerdings bei den einzelnen Tumoren sehr verschieden stark ausgeprägt sein kann. Als Ursache wird man zunächst die abnormen Ernährungsbedingungen, unter denen die Geschwulstzellen stehen, anzusehen haben. Auch der Umstand, daß äußere Schädlichkeiten auf Geschwülste oft leichter einwirken können, als auf normale Gewebe, ist in Betracht zu ziehen. Diese Momente können aber unmöglich die einzigen sein, da wir sehen, daß auch gutgeschützte und reichlich ernährte Tumoren mitunter degenerieren können. Es muß somit noch ein anderer Faktor vorliegen, den wir eben in der Überempfindlichkeit der malignen Zellen gefunden haben.

Die regressiven Veränderungen selbst sind für die bösartigen Geschwülste nicht charakteristisch. Es kommen Verfettung, Verkäsung, kolloide, schleimige, hyaline Entartungen der Zellen vor. Die Degeneration kann entweder die ganze Zelle ergreifen oder in Form von einzelnen Tropfen in die Erscheinung treten. Entartet die ganze Zelle, so geht der Kern unter dem Bilde der Karyorhexis mit nachfolgender Chromatolysis zugrunde. Der Kern zerfällt allmählich durch direkte Teilung in viele Kernstückchen, dann tritt auch eine Veränderung in der Verteilung der Kernsubstanzen ein, indem die leicht färbbaren Bestandteile desselben, das Chromatin, zunächst zu größeren Klumpen zusammentreten und dann in feine Partikelchen zerfallen, die sich über den ganzen Zelleib ausbreiten, um schließlich der Auflösung anheimzufallen. Vereinzelte Herde von kolloider und hyaliner Degeneration können sowohl im Protoplasma, wie im Kerne der Zelle entstehen.

Auch das Kernkörperchen (der Nukleolus) kann sich isoliert stark vergrößern und die Art seiner Tinktionsfähigkeit verändern. Dadurch entstehen alle möglichen eigenartigen Körperchen, deren Aussehen durch die Einwirkung der zur mikroskopischen Untersuchung notwendigen Konservierungs- und Härtungsflüssigkeiten noch wechselvoller und merkwürdiger wird, indem das Wasser extrahiert werden kann und der Rest der hyalinen Substanz als rundlicher oder unförmiger Körper in der Höhle des Protoplasmas liegen bleibt. Viele dieser Gebilde sind als Parasiten beschrieben worden.

Außer diesen Degenerationen der Zellen, welche ohne eine Veränderung des Charakters der letzteren zum Tode führen, beobachten wir auch häufig Abweichungen von der normalen Zellstruktur, welche auf eine tiefergreifende Umwandlung der Zellen hinweisen. Wir sehen zunächst Unterschiede, bei denen man noch an einfache Metaplasie denken kann. Früher glaubte man an eine sehr weitgehende Metaplasie. Man nahm an, daß auch im fertigen Organismus aus jungen Zellen jede beliebige Zellart sich entwickeln könne. Jetzt wird Metaplasie nur noch mit geringer Variationsbreite zugegeben und von einigen Autoren sogar mit dieser Einschränkung bezweifelt. Man spricht von Metaplasie z. B. dann, wenn im Anschlusse an Verkalkungen oder andere regressive Gewebsveränderungen Knochenbildung eintritt. Das ist manchmal bei nichtmalignen Geweben beobachtet, in der Lunge, an den Herzklappen, in Arterienwänden, in den Nieren, im schrumpfenden Augapfel usw. Es ist hier aber nicht ausgeschlossen, daß knochenbildende Zellen auf dem Blut-

wege eingeschleppt wurden. Auch bei Schleimhäuten wird eine Veränderung des Epithels häufig beobachtet. So kann in der Gebärmutter, in der Nase, im Mittelohre, in der Harnblase, im Nierenbecken, in der Gallenblase, in den Bronchien usw. unter dem Einflusse chronischer Reize anstelle des Zylinder- oder Flimmerepitheles Plattenepithel treten. Es läßt sich aber nicht leicht feststellen, ob eine wahre Metaplasie vorliegt, oder ob das neu auftretende Epithel aus der Umgebung eingewachsen ist, oder auch von Zellen abstammt, die während der Entwicklung verlagert worden sind. Manche Autoren halten die beiden letzten Möglichkeiten für die wahrscheinlichsten, andere wieder treten für eine solche Variationsfähigkeit der Epithelzellen ein. Für manche Fälle, wie beim Zylinderepithel in der Gallenblase, ist ein Einwachsen von Plattenepithel ausgeschlossen, es bleiben also nur die beiden andern Möglichkeiten übrig. Man muß dem Zylinderepithele der Gallenblase die Fähigkeit zuschreiben, unter besonderen Bedingungen Plattenepithel zu bilden und Hornsubstanz zu liefern. Ob diese Fähigkeit nur in einzelnen Zellen liegt, die unter normalen Bedingungen latent bleiben, oder ob alle Zylinderzellen diese Eigenschaft latent besitzen, bleibt dahingestellt. Die gleichen metaplastischen Erscheinungen, denen wir bei normalen Geweben schon begegnen, sehen wir auch bei Geschwülsten, die sich aus jenen entwickeln. So kennt man Hornkrebse der Gallenblase, der Gebärmutter, der Luftröhre, der Bronchien, der Nebenhöhlen der Nase. Es liegen auch hier die gleichen Schwierigkeiten der Deutung vor, wie wir dies bei den normalen Geweben auseinandergesetzt haben.

Die metaplastischen Veränderungen sind aber durchaus nicht die einzigen Abweichungen von der normalen Struktur, die wir bei den Geschwulstzellen beobachten. Die bösartig wachsenden Zellen verändern ihren morphologischen Charakter über die normale Breite der Variation hinaus. Dabei läßt sich eine ganze Reihe von Übergängen aufstellen, von der geringsten Abweichung vom Muttergewebe bis zu solchen Geschwülsten, bei denen eine Ähnlichkeit mit den normalen Ausgangsstellen gar nicht mehr zu konstatieren ist. Die verschiedenen Glieder der Reihe können bei verschiedenen Individuen vorkommen, oder auch bei einem und demselben, indem der Tumor aus verschieden organisiertem Gewebe zusammengesetzt ist oder auch in seinen Metastasen immer mehr seine ursprüngliche Struktur verliert. Ein gutes Beispiel dafür sind die Kankroide. Es gibt Kankroide, deren Struktur mit der Epidermis die größte Ähnlichkeit aufweist. Es handelt sich hier morphologisch um eine einfache Hyperplasie der Epidermis; die karzinomatöse Natur der Veränderung kann nur klinisch erkannt werden. Die Struktur der normalen Epidermis ist vollkommen erhalten. Die Keimschicht zeigt sich wohl verbreitert, aber nicht mehr als auch bei entzündlichen Vorgängen. Darüber liegen wohlgeordnet Stachelschicht, Körnerschicht und Hornschicht. Auch nach der Unterhaut zu sind die Epithelzellen deutlich konturiert. In den weiteren Gliedern der Reihe treten immer mehr Störungen in der Lagerung ein. Die Keimschicht wächst konzentrisch zusammen, so daß die bekannten Kankroidperlen entstehen, die im Innern verhornen. Die Keimschicht wird verschieden dick und

erst streckenweise dann überall von der Hornschicht direkt bedeckt, indem Stachel- und Körnerschicht verschwinden. Auch die Verhornung tritt unregelmäßig auf und wird unvollkommen. Die Hornsubstanz läßt sich, wie Ernst gezeigt hat, sehr gut durch die Grammsche Färbung deutlich machen. Sie wird dadurch blau gefärbt. Auch die Eigenschaft, auf diese Weise sich zu tingieren, geht, wie v. Hansemann und Marcuse fanden, vielfach verloren. In den vom Ausgangstypus am meisten abweichenden Fällen kann man dann eigentlich gar nicht mehr von Hornkrebsen reden. Nur die wie Kankroidperlen konzentrisch angeordneten Zellgruppen und einzelne rudimentäre verhornte Zellen weisen noch auf den Ursprung. Statt der Verhornung tritt fettige Degeneration auf, die sonst bei keiner anderen Erkrankung der Epidermis beobachtet wird. Der gleiche Gesichtspunkt gilt auch für andere Karzinome. So lassen sich nach v. Hansemann bei dem Darm- und Magenkrebse drei Typen unterscheiden: das destruierende Adenom, das Zylinderzellenkarzinom und das medulläre Karzinom, die ebensowenig wie die verschiedenen Kankroide scharf voneinander getrennt sind. Die destruierenden Adenome sind nach Form der Drüsen gebaut und weichen von dem physiologischen Typus am wenigsten ab. Wenn das Epithel noch richtig sezerniert und Becherzellen enthält, so läßt sich der Tumor, solange er klein ist, von einem Schleimhautpolypen nicht unterscheiden. Erst das Einwachsen in die Nachbarschaft und die Metastasenbildung charakterisiert ihn als bösartig. Die Zellen sind hochzylindrisch, die Kerne, wie im normalen Gewebe, an der Basalseite angeordnet. Bei den Zylinderzellen-

krebsen ist diese Struktur schon teilweise verloren. Die Zellen sind weniger hoch, die Kerne nicht immer charakteristisch gelagert. Eine Sekretion der Zellen kann an einzelnen Stellen erhalten sein, an andern fehlen. Einzelne Drüsenschläuche können sich aus dem Zusammenhang loslösen. Die Epithelverbände haben nicht mehr die Regelmäßigkeit der Adenome. Der Hohlraum ist oft nur angedeutet oder ganz fehlend, das Epithel ist mehrschichtig. Von dieser Form führen allmähliche Übergänge zum Medullarkarzinome, bei dem die charakteristische Struktur der Schleimhautkrebse ganz verloren gegangen ist. Die Zellen sind polymorph und gehen keine gesetzmäßigen Verbände mehr ein. Eine ähnliche Mannigfaltigkeit der Formen bemerkt man auch bei anderen Geschwülsten.

Im allgemeinen sind jene Tumoren, welche die Struktur des Ausgangsgewebes genau beibehalten, nicht besonders maligne, doch sind einige Fälle bekannt, in denen außerordentlich bösartige Geschwülste, namentlich solche, die von der Schilddrüse ausgingen, vollkommen die Anordnung des Organes, dem sie entstammten, behalten hatten. Es unterliegt somit keinem Zweifel, daß malignes Wachstum auch ohne wesentliche Störungen der Struktur möglich ist. Die Malignität läßt sich demnach nicht allein nach dieser beurteilen. Überdies haben wir gesehen, daß auch bei normalen Geweben nicht unbedeutende Störungen der Organisation vorkommen können. Diese sind allerdings stets nur vorübergehender Natur. Allein auch bei Tumoren kann eine gewisse Restitution der Struktur nach längerem strukturlosem Wachstume wieder platz-

greifen, wie Apolant es bei gewissen Mäusekarzinomen von adenomatösem Bau beobachtete, welche nach der Transplantation zunächst diffus wucherten, um nach einiger Zeit ihre adenomatöse Form wieder anzunehmen.

Bei maligne wuchernden Geweben finden wir auch sehr häufig Atypien des Zellteilungsvorganges. Unter physiologischen Bedingungen geht die Zellteilung bekanntlich auf eine sehr komplizierte gesetzmäßige Weise vor sich, wobei vor allem die leicht färbbaren Kernsubstanzen (das Chromatin) in zwei gleiche Teile zerlegt werden, so daß jede der beiden neu entstehenden Zellen die Hälfte des Chromatins erhält. Während der Teilung tritt das Chromatin, das sonst in Form feinster Körnchen über den ganzen Kern verteilt ist, zu einem Fadenknäuel zusammen. Dieser zerfällt dann in mehrere Bruchstücke, die sogenannten Chromosomen, deren Zahl und Anordnung nicht nur für verschiedene Tierarten, sondern auch für die einzelnen Gewebe, wie besonders v. Hansemann gezeigt hat, bis zu einem gewissen Grade charakteristisch ist. Auch bei nichtmalignen Geweben, namentlich bei solchen, die entzündlich gereizt sind, findet man Abweichungen von dieser Regel nach verschiedenen Richtungen hin. Es kann das Chromatin in gesteigerter Menge auftreten, wobei es entweder ungewöhnlich große oder abnorm zahlreiche Chromosomen bildet. Auch eine ungleichmäßige Verteilung des Chromatins auf die neu gebildeten Kerne kommt nicht selten zur Beobachtung. Bei der übermäßigen Ansammlung von Chromatin erfolgt manchmal die Teilung des Kernes, eventuell auch der ganzen Zelle in mehr als einer Ebene, und es entstehen

dann die sogenannten pluripolalen Kern- oder Zellteilungen. Das Protoplasma folgt der Teilung der großen Kerne nur bis zur Vierteilung. Sonst entstehen Riesenzellen, d. h. Zellen, welche mehrere, eventuell sogar hundert Kerne vereinigt enthalten. Seltener als die Anomalien des Zellteilungsaktes, welche mit einer Vermehrung des Chromatins einhergehen, sind jene, die mit einer Verminderung desselben verbunden sind. Auch diese werden gelegentlich bei nichtmalignen Geweben beobachtet. Ströbe konstatierte sie bei der Regeneration der Cornea, und in gutartigen Neubildungen. Auch diese hypochromatischen Mitosen können asymetrisch verlaufen. Überdies gibt es auch Anomalien in der Lagerung der Chromosomen ohne eine Vermehrung oder Verminderung des Chromatingehaltes. Endlich kann sich auch das Teilungszentrum, das Centrosoma unförmig vergrößern. Bei diesen abnormen Teilungen ist jedoch der Charakter der Mitose, d. h. der Typus der physiologischen Zellteilung, noch aufrechterhalten. Es gibt aber auch pathologische Teilungsprozesse, welche so weit von der Norm entfernt sind, daß die Kerne sich teilen, ohne die charakteristische Umordnung des Chromatins zu zeigen (Amitosen). Alle diese abweichenden Formen des Zellteilungsvorganges kommen auch bei den Geschwülsten zur Beobachtung, und zwar im allgemeinen häufiger als sonst bei pathologischen Prozessen. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß beginnende Tumoren mitunter gar keine abnorme Zellteilungsfiguren aufweisen und daß sie auch in weit fortgeschrittenen, stark wuchernden Geschwülsten in sehr geringer Zahl vorhanden sein können.

Vergleicht man die Mitosenformen der bösartigen Geschwülste mit denen des Muttergewebes, so läßt sich auch hier wieder eine Reihe mit allmählichen Übergängen aufstellen, genau wie bei dem sonstigen morphologischen Verhalten der Tumoren. In denjenigen Geschwülsten, deren Zellen am wenigsten vom Ausgangsgewebe abweichen, sind auch die Mitosen am wenigsten verschieden oder gar nicht abzutrennen. In den am stärksten modifizierten Formen ist gar keine Ähnlichkeit mehr zu erkennen. Dabei sind aber auch die Zellteilungen der einzelnen Geschwulstzellen untereinander ungleich, so daß man nicht von einer charakteristischen Zellteilungsform der betreffenden Geschwulst sprechen kann. Für die Anomalien der Zellteilungen gilt das Gleiche wie für jene der Struktur: sie kommen bei den schnellwuchernden Tumoren im allgemeinen häufiger vor, als bei den langsam wachsenden, sind aber für die Malignität nicht charakteristisch.

Ribbert führt die Veränderungen an den Geschwulstzellen auf zwei verschiedene Momente zurück. Er nimmt zunächst an, daß dabei die höher differenzierten Elemente auf eine frühere, einfachere Entwicklungsstufe zurückkehren können, und bezeichnet diesen Vorgang als Rückschlag. Die stärkeren Veränderungen faßt Ribbert als regressive Umwandlungen auf, die durch das schnellere Wachstum und die mangelhafte Ernährung bedingt sein sollen. Die Analogie mit dem embryonalen Gewebe, dem sich das bösartig gewordene Gewebe wieder angenähert haben soll, ist jedoch nur eine äußerliche. Das Geschwulstgewebe verhält sich ja doch fundamental verschieden von

dem embryonalen Gewebe. Es ist, wie v. Hansemann und Lubarsch schon betonten, nicht imstande, sich zu normalem Gewebe auszudifferenzieren und zeigt außerdem bei der Reaktion auf Wachstumsreize diametral verschiedene Eigenschaften. Wir haben ja gesehen, daß das junge Gewebe gerade ganz besonders leicht seine Wachstumshemmung restituiert — im Gegensatze zu dem malignen! Die Abhängigkeit der Veränderungen von der Schnelligkeit des Wachstums ist ebenfalls keineswegs in allen Fällen nachweisbar. Es ist wohl möglich, daß das überstürzte Wachstum auch zur Desorganisation des Gewebes sowie zur Anomalie des Zellteilungsvorganges beitragen kann, aber ebensogut könnte man auch umgekehrt behaupten, daß die Zellen deshalb so schnell wachsen, weil sie nicht zum Abschluß und zur Ausdifferenzierung kommen. Die Beobachtungen sprechen jedoch dafür, daß beide Veränderungen sich keineswegs immer und gesetzmäßig gegenseitig beeinflussen, wenn auch manchmal ein gewisser Zusammenhang nicht abzuleugnen ist. Es gibt ja einerseits sehr bösartige Geschwülste, deren Zellen vom Muttergewebe nicht wesentlich abweichen, und anderseits auch Fälle von durchaus atypischen Epithelwucherungen, die trotzdem sehr langsam wachsen und zum Abschluß gelangen.

Wir müssen demnach annehmen, daß die Strukturanomalien zum größten Teile durch andere Veränderungen der Zellen bedingt sind, als durch jene, welche das vermehrte Wachstum verursachen. Es dürfte sich offenbar um den Ausfall von besonderen Zellteilen handeln, welche zu ihrer Funktion eine bestimmte Beziehung zu den Nach-

barzellen brauchen und diese aufrecht zu erhalten vermögen. Oft sehen wir direkt den Grund der verminderten Kohäsion der Zellen, wenn ihre Protoplasmabrücken nicht mehr zur Ausbildung gelangen. Hier liegt somit unmittelbar die Beobachtung vor, daß tatsächlich gewisse Zellteile, welche die Struktur verbürgen, verloren gegangen sind und nicht mehr ersetzt werden können. So kommt es, daß die typische Anordnung der Zellverbände dauernd gestört bleibt, während ein restitutionsfähiges Gewebe nach dem Abklingen der vorhandenen Reizwirkung zur normalen Struktur zurückkehrt. Die Fähigkeit, die erlittenen Schädigungen zu restituieren, kann bei den malignen Tumoren in verschiedenem Grade geschwächt sein.

Während die malignen Geschwulstzellen sich meist untereinander sichtlich weniger in ihren Wachstumsverhältnissen beeinflussen, als die Zellen normaler Gewebe dies zu tun pflegen, kann man bei denselben im allgemeinen eine besonders starke Wirkung auf die umliegenden andersartigen Gewebe wahrnehmen. Diese muß nicht immer vorhanden sein, da, wie Lubarsch zeigte, ganz beginnende Karzinome des Dünndarmes keinerlei Reize auf das umgebende Bindegewebe ausüben. Im allgemeinen gehen aber von den Zellen maligner Tumoren eigenartige Reize aus, welche die umliegenden Gewebe einerseits zur Wucherung veranlassen und anderseits abtöten können. Die ersteren führen zu jenen Veränderungen, welche wir als Stromabildung beschrieben haben. Diese Form der Einwirkung, die sich sowohl auf Blutgefäße wie auf Bindegewebe erstreckt, ist jener analog, die man auch nach der Transplantation normaler Gewebe

bemerkt. Sie kann jedoch sowohl in quantitativer wie in qualitativer Beziehung von dieser abweichen. Was die quantitative Verschiedenheit betrifft, so kann die Stromaentwicklung in weit größerem Umfange differieren als die Granulationsbildung nach der Transplantation der verschiedenartigsten physiologischen Gewebe. Während einzelne Karzinome gar kein Stroma besitzen und nur immer weiter in den Lymphspalten des angrenzenden Parenchyms vorrücken, kennt man anderseits solche, bei denen das Stroma so weit überwiegt, daß der ganze Prozeß morphologisch einer einfachen retrahierenden Entzündung gleicht. Die qualitative Verschiedenheit beruht darauf, daß das Verhältnis zwischen Bindegewebs- und Gefäßneubildung nicht in engen Grenzen konstant bleibt, wie dies bei der Granulationsbildung der Fall ist, sondern ziemlich beträchtlich variationsfähig ist, so daß das Stroma manchmal fast ausschließlich aus Blutgefäßen besteht, während in andern Fällen das Bindegewebe stark überwiegt. Und auch dieses kann wieder sehr verschieden zellreich sein.

Außerdem tritt noch häufig anderes Gewebe in den Vordergrund. Man bemerkt an der Wachstumsgrenze, zwischen Tumor und Organgewebe, auffällige Anhäufungen von kleinen einkernigen Lymphzellen. Dieser sogenannte Infiltrationswall ist aber nicht unbedingt charakteristisch für bösartige Geschwülste. Er kommt auch nicht bei allen Karzinomen vor. Die Ansammlungen von Lymphocyten sind zu unterscheiden von den in und um Tumoren sehr häufig vorkommenden polynukleären Leukocyten (vielkernigen weißen Blutkörperchen), welche nur

dann in größerer Zahl auftreten, wenn das Gewebe eitererregende Mikroorganismen enthält. Die Lymphocyten finden sich dagegen auch dann, wenn Bakterien nicht nachweisbar sind. Ein solcher Lymphocytenwall kann sich sowohl am primären Karzinome wie in den Metastasen zeigen. Man muß ihn daher ebenso wie die übrige Stromabildung als eine durch das Karzinom bedingte Reaktionserscheinung auffassen.

Wenn auch eine gewisse Abhängigkeit des Stromas von der Beschaffenheit des Organes, in dem das Tumorgewebe sich befindet, nicht geleugnet werden kann, so ist doch der wesentliche Faktor die Eigenart des Geschwulstparenchyms selbst. Man erkennt dies vor allem daran, daß die verschiedenen Formen der Tumoren, welche von einem und demselben Gewebe ausgehen können, eine außerordentlich verschiedenartige Stromabildung aufweisen. Dafür spricht auch, daß oft die Stärke und Qualität des Stromas einer Geschwulst in allen Metastasen, selbst wenn sie in den verschiedensten Organen entwickelt sind, nahezu übereinstimmt, obgleich die verschiedenen primären Geschwülste doch diesbezüglich so gewaltig differieren. Solche Tumoren, die wenig oder gar kein Stroma enthalten, zeigen diese Eigenschaft während des ganzen Verlaufes der Erkrankung. Krebse, die ungewöhnlich viel Stroma bilden (Skirrhen), tun dies an allen Orten des Körpers.

Ausnahmen kommen freilich auch häufig genug vor. Zu ihrer Erklärung kann man annehmen, daß der eigenartige Wucherungsreiz, der vom Geschwulstparenchym ausgeht, nicht immer auf alle Bindegewebszellen gleich-

mäßig wirkt. Auch ist es möglich, daß die von den Geschwulstzellen ausgeübten plastischen Reize sich im Verlaufe des fortschreitenden Wachstums modifizieren. Vielleicht genügt auch schon die Zunahme des Wachstums, welche sich oft im Verlaufe der Erkrankung einstellt, um die Stromabildung zu vereiteln, indem das Bindegewebe nicht mehr Zeit findet, auf die Reize der rasch proliferierenden und in die Lymphspalten eindringenden Geschwulstzellen zu reagieren. Dafür spricht die von Ribbert beobachtete Änderung des Wachstumscharakters der Geschwülste, die an jener Stelle, an welcher die Proliferation fortschreitet, anfangs durch wucherndes Bindegewebe von dem umgebenden Organgewebe getrennt sind, während das Bindegewebe später von den Geschwulstzellen durchwachsen wird, so daß diese mit dem Organgewebe direkt in Kontakt gelangen und die Wucherung des Bindegewebes nachfolgt. Die angioblastische Funktion des Geschwulstparenchyms kann jedoch nach Ehrlichs experimentellem Ergebnisse durch eine mit Wachstumsverminderung verbundene Schädigung herabgesetzt werden.

Außer den Veränderungen im Bindegewebe hat man bei primären Karzinomen auch eigenartige Wucherungen im benachbarten Epithel häufig wahrgenommen. In der Umgebung eines Kankroids der Haut können alle Schichten der Epidermis stark hypertrophisch erscheinen. Die Schleimhäute mit Flimmer- oder Zylinderepithel verdicken sich ebenfalls, wenn in ihrer Nähe ein Karzinom entsteht, und werden leicht vielschichtig und epidermisähnlich (verhornend). Auch ihre Drüsen vergrößern sich unter diesen Bedingungen. Die Hypertrophie kann so weit

gehen, daß gutartige Geschwülste entstehen: papilläre, blumenkohlartige Wucherungen im Darme, in der Blase, im Uterus, Warzen auf der Haut, im Kehlkopfe, Adenome in der Leber usw. Es ist jedoch nicht mit Sicherheit zu sagen, wie das Zustandekommen dieser Prozesse zu erklären ist, ob die Hyperplasie das Vorstadium einer multizentrischen Karzinomentwicklung bedeutet, oder ob sie die Folge eines Einflusses darstellt, den das Tumorgewebe auf die Umgebung ausübt.

Die Reize, welche von den bösartigen Geschwülsten ausgehen, können, wie erwähnt, auch zum Absterben der anliegenden Gewebe führen. Man darf jedoch nicht übersehen, daß diese Schädigungen ganz verschiedener Art sein können. In erster Linie muß man wohl an mechanische Läsionen denken; denn die umliegenden Gewebe werden von den geschlossen wachsenden Tumoren häufig stark komprimiert und verdrängt, von den in vereinzelten Zellzügen in die benachbarten Gewebsspalten vordringenden infiltrierenden Neubildungen auseinander gesprengt, ganz oder teilweise umschlossen und durch Abschneiden von der Ernährungsbasis vernichtet.

Seltener beobachtet man ein Wachstum, bei welchem durch mechanische Faktoren nicht erklärbare, offenbar chemische Destruktion nachweisbar ist, so vor allem manchmal bei dem Einwachsen der malignen Tumoren in die Gefäße, in Knochen oder Knorpel. Außer der extrazellulären Destruktion sehen wir auch eine intrazelluläre in Gestalt der Phagocytose. Noch häufiger als das normale, respektive entzündlich gereizte Epithel nimmt das karzinomatöse benachbarte Zellen, und zwar meist

Leukocyten, seltener benachbarte Gewebselemente auf. Ebenso umschließt es jedoch auch andere Fremdkörper irgend welcher Art, ja sogar Zellen derselben Art. Dadurch entstehen merkwürdige Bilder, die auch schon häufig zu Verwechslung mit Parasiten Veranlassung gegeben haben. Freilich weiß man weder bei der intra- noch bei der extrazellulären Destruktion, ob sie völlig normalen Zellen gegenüber ausgeübt werden kann. Daß qualitative Veränderungen in den mit den Karzinomzellen in Berührung tretenden Gewebselementen vorkommen können, zeigt ein von Gierke mitgeteilter Befund. Er konnte nämlich in den Bindegewebs- und Endothelzellen der Lunge, die einer kleinen Metastase eines hypernephroiden Nierentumors benachbart lagen, Glykogenmengen nachweisen, während sonst Glykogen in der Lunge nicht vorkommt. Es wäre daher möglich, daß die Karzinomzellen erst durch die abnorm gewordene Umgebung zur Destruktion gereizt werden.

Es bestehen also ganz ähnliche Verhältnisse, wie wir sie bei normalem Gewebe kennen gelernt haben, nur daß die Destruktion bei den malignen Geschwülsten viel häufiger zu beobachten ist. Sie ist jedoch keineswegs für den malignen Charakter eines wachsenden Gewebes unumgänglich notwendig. Es handelt sich also bei dem Einflusse, den die malignen Tumorzellen auf die Umgebung ausüben, im Prinzipe um dieselben Wirkungen, die wir in geringerem Grade auch bei gutartig wachsenden Geweben wahrnehmen, sobald diese durch Reize verändert werden oder in Berührung mit Geweben gelangen, mit denen sie normalerweise nicht in Kontakt stehen. Der

einzige Unterschied ist der, daß die Wirkungen bei den malignen Zellen im allgemeinen stärkere sind. Daß dies der Fall ist, darf nicht wundernehmen; wir haben ja schon gesehen, daß die Zellen bösartiger Geschwülste als in mehrfacher Hinsicht durch Schädigungen modifizierte Organismen zu betrachten sind. Es ist somit selbstverständlich, daß ihr Stoffwechsel auch kein vollkommen normaler sein kann.

Dafür sprechen auch die Ergebnisse chemischer Untersuchungen, welche zeigten, daß die Zusammensetzung des Eiweißes der Krebse, sowie des Farbstoffes der Melanosarkome von den Substanzen normaler Körpergewebe abweichen. So fanden H. Wolff und Blumenthal, daß Karzinome mehr Albumin als Globulin enthalten, während bei normalen Geweben ein ungefähr gleicher Gehalt an diesen beiden Eiweißkörpern zu verzeichnen ist. Auch bei der Autolyse (Selbstverdauung) der Karzinome wurden quantitative Verschiedenheiten in den Spaltungsprodukten gegenüber den normalen Geweben gefunden, doch sind die Versuchsbedingungen bei derartigen Experimenten so komplizierte und unberechenbare, daß ein gesichertes Resultat erst nach viel zahlreicheren Versuchen, als sie bisher vorliegen, zu erwarten ist. Bergell fand auch, daß Karzinomgewebe im Reagenzglase sehr leicht vom Pankreassaft angegriffen wird, während alle andern Gewebe sich ziemlich resistent gegenüber dessen Fermenten verhalten. Dem Pepsin gegenüber zeigen schon die einzelnen Karzinome eine sehr verschiedene Widerstandsfähigkeit. Allein auch bei diesen Experimenten treten so vielerlei Substanzen in Reaktion, daß die Gesetz-

mäßigkeit derartiger Beobachtungen ungemein schwer festzustellen ist, und mit akzidentellen Faktoren unbedingt gerechnet werden muß. Mögen nun die Veränderungen der chemischen Konstitution, welche die Geschwulstelemente von den normalen unterscheiden, mehr oder weniger hochgradige sein, für alle Fälle ist die Annahme berechtigt, daß diese modifizierten Zellen die Umgebung anders beeinflussen, als normale Gewebe.

Man hat auch daran gedacht, daß derartige Einflüsse sich nicht nur auf die nächste Umgebung der Tumoren beschränken, sondern auch den gesamten Organismus betreffen können. Im Verlaufe bösartiger Geschwulsterkrankungen tritt ja häufig ein allgemeiner Verfall des Körpers auf, der als Kachexie bezeichnet wird. Die genauere Untersuchung ergibt vor allem Veränderungen des Stoffwechsels und der Zusammensetzung des Blutes. Die charakteristische Abmagerung, welche sich im Verlaufe des Krebses fast regelmäßig einstellt, ist in erster Linie auf mangelhafte Ernährung zurückzuführen. Daher werden jene Geschwulstkranken, bei denen die Verdauungsorgane befallen sind, ganz besonders leicht kachektisch. Dieses Moment reicht aber nicht aus, um alle Beobachtungen zu erklären. Wie Fr. Müller, Klemperer und Gertig zeigten, wird bei einem Teile der Krebskranken trotz reichlicher Nahrungszufuhr mehr Stickstoff ausgegeben, als zugeführt worden ist. Es findet also ein abnormer Abbau von Körpereiweiß statt. Es ist jedoch damit keineswegs festgestellt, daß die Karzinomzellen selbst diese Stoffwechselstörung veranlassen. Es siedeln sich ja in den Geschwül-

sten häufig Infektionserreger an, welche zur Vereiterung und Verjauchung einzelner Tumorteile führen können und dabei ebenso wie bei andern Infektionskrankheiten eine Vergiftung des Organismus durch Erzeugung schädlicher Stoffwechselprodukte bewirken. Es sind also verschiedene Möglichkeiten gegeben, durch welche ohne direkten Einfluß des Tumors Kachexie entstehen kann.

Eine unmittelbare Einwirkung des Geschwulstgewebes auf den Organismus könnte auf zweifache Weise stattfinden, entweder durch toxische Substanzen, die beim Zerfalle des Geschwulstgewebes entstehen, oder durch Sekretionsprodukte der lebenden Tumorzellen. Was die erstere Möglichkeit betrifft, so hat man öfters große, in Selbstauflösung (Autolyse) begriffene Geschwülste beobachtet, ohne daß Kachexie bestand. Man muß jedoch mit der Möglichkeit rechnen, daß es besondere Arten des Zerfalles gibt, bei denen giftige Substanzen frei werden. So beobachtete man nach der intensiven Röntgenbestrahlung im Anschlusse an den Zerfall und die Resorption von Tumorgewebe Intoxikationserscheinungen. Daß je nach der Art des Abbaues aus den Zellsubstanzen verschieden giftige Zerfallsprodukte entstehen, sehen wir ja auch beim Zerfallen normaler Gewebe. Verbrennungen oder intensive Bestrahlungen von Körpergeweben führen zu Intoxikationen; die Resorption mechanisch zertrümmerten und einfach autolysierten Gewebes wird dagegen in gleich großen Quantitäten ohne besondere Reaktion vertragen. Es ist daher doch nicht ganz ausgeschlossen, daß auch unter dem Einflusse von nicht künstlich gesetzten

Schädlichkeiten, welche den Körper nicht direkt beeinträchtigen, den Tumor aber zu abnormem Zerfall bringen, Kachexie zustande kommt.

An eine Schädigung des Organismus durch Sekretionsprodukte der lebenden Tumorzellen zu denken, hat man im allgemeinen gar keine Veranlassung. Bei nicht zerfallenen bösartigen Geschwülsten sieht man ohne sonstige Komplikationen keine Kachexie. Ein besonders drastisches Beispiel sind die Mäusekarzinome, welche größer werden können als die ganze Maus, ohne besondere kachektische Erscheinungen zu bedingen. Eine Ausnahme bilden nur einige Fälle von kleinen Magen- und Darmkrebsen, mit denen eine schwere, unter dem Bilde der perniziösen Anämie zum Tode führende Erkrankung verbunden war, obgleich Zerfallserscheinungen an den primären Karzinomen vollkommen fehlten und auch Metastasen nicht festgestellt wurden. Solche Beobachtungen sind aber doch so selten, daß man die schwere Bluterkrankung nicht mit Sicherheit auf das Karzinom zurückführen kann. Perniziöse Anämie kommt ja auch ohne Karzinom vor. Es könnte daher eine zufällige oder durch eine gemeinsame Ursache bedingte Kombination von zwei unabhängigen Erkrankungen vorliegen. So vermutete v. Hansemann, daß ein Drüsenschwund (Anadenie) der Magenschleimhaut einerseits die Ursache für die perniziöse Anämie darstellt und anderseits den Boden für eine Karzinomentwicklung abgeben kann. Lubarsch weist ferner auch auf die Möglichkeit hin, daß die perniziöse Anämie durch Karzinommetastasen im Knochenmark hervorgerufen sein könnte, da er solche in einem der Fälle,

bei dem darauf geachtet wurde, mikroskopisch in großer Zahl nachweisen konnte.

Blutarmut geringeren Grades ist bei Geschwulstkranken eine häufige Erscheinung. Diese ist auf die gleichen Schädlichkeiten zurückzuführen, wie die Abmagerung des Körpers. Besonders ausgesprochen findet man die Abnahme der Blutkörperchenzahl und des Blutfarbstoffes bei Karzinomen des Magens und des Darmes; das ist auch leicht verständlich, da diese die Ernährung besonders schädigen und außerdem auch zur Aufnahme von Spaltpilzen und zur Resorption toxischer Substanzen aus dem Darmkanale leicht Veranlassung geben. Michelin und Donati, sowie Kullmann, haben auch in Karzinomextrakten Substanzen nachgewiesen, welche die Eigenschaft besitzen, rote Blutkörperchen aufzulösen. Diese unterscheiden sich jedoch in keiner Weise von jenen koktostabilen, alkohollöslichen hämolytischen Stoffen, welche, wie wir gesehen haben, aus normalen Organextrakten gewonnen werden können.

Andere Autoren machen dagegen autolytische Fermente für die Destruktion und Kachexie verantwortlich. Wie Salkowski zuerst gezeigt hat, kommen in allen Geweben autolytische Fermente vor, welche nach dem Absterben der Zellen das Organeiweiß in seine einfachen Bestandteile zerlegen. Jacoby fand ebenfalls, daß sowohl dem Leber-, wie dem Lungengewebe entstammendes Eiweiß auch ohne Hinzutreten von Bakterien der Autolyse anheimfällt. Setzte er Lebergewebe dem Lungengewebe in geringer Quantität zu, so wurde die Spaltung des Lungeneiweißes dadurch nicht verstärkt, dagegen wurde der

Zerfall der schon etwas weiter abgebauten Eiweißkörper durch den Zusatz von Leberextrakt gesteigert. Neuberg sowie Blumenthal und Wolff konstatierten nun, daß die Karzinomextrakte sich anders verhalten als der Leberextrakt in den Versuchen von Jacoby. Es zeigte sich bei ihren Experimenten, daß der Karzinomextrakt imstande ist, auch die Zersetzung von Lungeneiweiß zu fördern.

Es ist jedoch keineswegs berechtigt, auf Grund so wenig zahlreicher Versuche eine prinzipielle Verschiedenheit zwischen den Fermenten maligner und gutartig wachsender Zellen zu konstruieren. Die Wirkung der Fermente kann nämlich durch die Gegenwart anderer Substanzen so wesentlich modifiziert werden, daß schon geringfügige Unterschiede in der Zusammensetzung des verwendeten Gewebsbreies gewaltige Differenzen bedingen, und zwar ist sowohl eine Vermehrung der Fermentwirkung durch Aktivatoren, wie auch eine Hemmung der Fermentwirkung möglich. Die Versuchsbedingungen lassen sich bei der enorm komplizierten und wechselnden chemischen Beschaffenheit der Zellen niemals übersichtlich und eindeutig gestalten. Ganz abgesehen von dem verschiedenen Blutgehalte der Extrakte, der für die Fermentwirkung durchaus nicht gleichgültig ist, sind ja die Organzellen selbst je nach dem Zustande des Wachstums, der Funktion oder Degeneration verschiedenartig zusammengesetzt; auch der Abbau nach dem Tode braucht nicht in gleicher Weise vor sich zu gehen. Es sind daher, um einigermaßen verläßliche Resultate zu erlangen, ausgedehnte Versuchsreihen nötig, mit möglichst weitgehender Variation der Versuchsbedingungen. Speziell müßten

wenigstens rasch wachsende nichtmaligne Gewebe zum Vergleiche herangezogen werden, während bisher weder regenerierende noch auf andere Weise zur Wucherung gereizte Zellen berücksichtigt wurden.

Die Fähigkeit, organfremdes Eiweiß abzubauen, kann übrigens auf keinen Fall eine spezifische Eigenschaft der malignen Zellen darstellen, da ja die Leistung der drüsigen Organe des Verdauungstraktus gerade in der Produktion solcher Fermente, die dies zu tun vermögen, besteht. Es hat daher mit der Malignität nichts zu tun, wenn Neuberg in den Lebermetastasen eines Magenkarzinoms heterolytische Fermente nachweist. Überdies kann man bei entzündlichen oder durch Substanzverluste zur Wucherung gebrachten Geweben, wie erwähnt, gelegentlich zerstörende Einflüsse auf andere Gewebe histologisch konstatieren, welche sich kaum auf andere Weise, als auf chemischem Wege erklären lassen. Es liegt somit kein Grund vor, eine den malignen Zellen spezifisch zukommende fermentative Wirkung auf die nächste Umgebung oder auf den gesamten Organismus zuzuschreiben. Wir haben wohl gesehen, daß die malignen Zellen meist in einer stärkeren Wechselwirkung mit den benachbarten Geweben stehen, als dies bei gutartig wachsenden Zellen der Fall ist, doch sind die Beziehungen komplizierter Natur und lassen sich nicht auf eine einzige Substanz zurückführen.

Die gesteigerte Fähigkeit der malignen Gewebe, ihren Zellverband zu lockern oder sogar vollständig aufzugeben, ferner die benachbarten Gewebe mechanisch oder chemisch zu destruieren, bringt es mit sich, daß maligne Zellen unvergleichlich häufiger, als dies bei physiologisch

wachsenden Gewebselementen der Fall ist, in das Lymphgefäßsystem oder in die Blutbahn gelangen. Diese Eigenschaften ermöglichen die Metastasenbildung, die um so leichter eintritt, je stärker die malignen Zellen nach diesen beiden Richtungen hin von den normalen abweichen. So treten bei Karzinomen der oberen Hautschichten, die sich aus Narben oder chronischen Geschwüren entwickeln, Lymphdrüsenmetastasen erst sehr spät auf, und Metastasen in den inneren Organen gehören zu den größten Seltenheiten. Das kommt wohl daher, daß diese Krebse einerseits ziemlich kompakt wachsen und darum in die engen Lymphspalten der oberen Hautschicht nicht leicht eindringen können und anderseits mit großen Gefäßen schwer in Berührung kommen. Bei Karzinomen der Brustdrüse, des Magens und der Gebärmutter muß man dagegen fast immer auf Metastasen rechnen und hier sieht man auch, daß die Wucherungen sowohl sehr früh in die Lymphspalten eindringen und auch Gelegenheit haben, in relativ große Gefäße einzubrechen. Die Mäusekarzinome, welche nicht infiltrierend wachsen, machen außerordentlich selten Lymphdrüsenmetastasen, selbst wenn sie im Verhältnisse zu ihrem Träger einen Umfang erreichen, welcher bei menschlichen Geschwülsten unerhört ist. Dagegen kommen bei ihnen häufig kleine Metastasen auf dem Blutwege zur Beobachtung, die sich dadurch erklären, daß die Karzinomzellen, wie Goldmann gezeigt hat, in die Gefäße einwachsen, wohl nach mechanischer Läsion derselben.

Wir sehen also, daß das kompakte Wachstum das Einbrechen in die Gefäßbahn nicht ebenso stark hindert,

wie die Infiltration der Lymphspalten. Dies beruht auf der Verschiedenheit der Widerstände. Im Lumen der Blutgefäße können die Karzinomzellen viel leichter weiter wachsen als nach der Gefäßwand zu. Es kommt daher zur Zapfenbildung, welche das Abbröckeln erleichtert. Die Gewebe dagegen geben nach allen Richtungen hin ziemlich gleichmäßig nach.

Die menschlichen Karzinome verbreiten sich im allgemeinen viel mehr auf dem Lymphwege als durch die Blutbahn, im Gegensatze zu den Sarkomen, welche das umgekehrte Verhalten zeigen. Man könnte versucht sein, zu glauben, dies beruhe darauf, daß die Karzinome schwerer in die Blutgefäße einbrechen. Das ist aber nach den exakten Untersuchungen Goldmanns durchaus nicht der Fall. Man findet die Karzinomzellen schon in sehr frühzeitigen Stadien der Geschwulstentwicklung innerhalb der Venen liegend. Wenn trotzdem nur selten makroskopisch sichtbare Metastasen auf dem Wege der Blutbahn entstehen, so hat das darin seinen Grund, daß die verschleppten Karzinomzellen in der Blutbahn leichter zugrunde gehen, als die Sarkomzellen. Es entstehen nämlich durchaus nicht von allen in fremde Organe geworfenen Tumorembolien Tochtergeschwülste; ein großer Teil der verlagerten Geschwulstelemente stirbt ab, ebenso wie normale Gewebsbestandteile unter den gleichen Bedingungen. M. B. Schmidt konstatierte sehr starke regressive Prozesse in Lungenmetastasen von Karzinomen, die den verschiedensten Unterleibsorganen entstammten. Die meisten wurden durch Organisation oder thrombotische Hüllen abgekapselt und vollkommen abgetötet. Mit diesen Er-

fahrungen stimmen auch die Beobachtungen anderer Pathologen und Kliniker überein (Czerny, Freund, Fütterer, Lubarsch, Petersen, Amann u. a.).

In andern Fällen bleiben die verschleppten Zellen wohl am Leben, sind aber doch nicht imstande, erheblich zu wuchern. So kommt es, daß nach der Exstirpation von Tumoren erst nach Jahren Metastasen heranwachsen können, ohne daß ein lokales Rezidiv erfolgt. Die Ursache dieser Erscheinung kann wohl nur darin bestehen, daß die Zellen in ähnlicher Weise wie bei den Schmidtschen Befunden abgekapselt liegen bleiben und daher nur mangelhaft ernährt werden, bis durch eine äußere Veranlassung die hemmende Hülle gesprengt wird.

Die Unterschiede zwischen normalen und malignen Zellen in bezug auf ihre Lebensfähigkeit nach Embolie sind keine absoluten. Die normalen Gewebszellen, die in die Blutbahn gelangen, gehen ja auch nicht immer sofort zugrunde. Ferner kommt es bei Geschwülsten, welche am Orte ihrer Entstehung sehr langsam wachsen und ihrem histologischen Bilde nach durchaus gutartig erscheinen, gelegentlich doch zu dauernd lebensfähigen Metastasen.

Man muß auch annehmen, daß die Zellen der bösartigen Geschwülste in manchen Organen leichter zugrunde gehen, als in andern. Die klinische Erfahrung lehrt nämlich, daß die einzelnen Geschwulstarten besondere Prädilektionsstellen für ihre Metastasen aufweisen. Derartige Unterschiede können darauf beruhen, daß die Organe der primären Entstehung des Tumors und jene der Metastasierung in einem besonders engen Zirkulations-

verhältnisse stehen, so daß der Transport von verschleppten Zellen leichter erfolgt. Es müssen aber außerdem noch andere Bedingungen vorliegen, die das Weiterwachsen der aufkeimenden Tochtergeschwülste hindern oder fördern. So läßt es sich durch die bestehenden Gefäßverbindungen allein nicht erklären, daß so häufig Metastasen in den Knochen und in den Ovarien beobachtet werden. Man wird hier in erster Linie daran denken, daß in diesen Organen die Ernährungsbedingungen besonders günstige sind, indem die Vaskularisierung von den Tumoren besonders leicht erzwungen wird und eine Abkapselung schwerer zustande kommt, als an andern Orten.

Außer auf dem Blut- und Lymphwege kann die Überpflanzung unter geeigneten Bedingungen auch direkt erfolgen. Es zeigt sich dabei, daß es auch hier nicht gleichgültig ist, auf welchem Boden die Implantation stattfindet. Nach den Zusammenstellungen Milners sind z. B. die Serosahäute und Ovarialepithelien ganz besonders disponiert für derartige Inokulationen von Karzinom, mehr sogar als frische Wunden, während andere Epithelien das Einwachsen ähnlicher Tumorzellen hindern. Auch hier hängt die bessere Implantationsfähigkeit offenkundig mit der leichteren Vaskularisationsgelegenheit zusammen.

Den spontanen oder künstlichen Überimpfungen innerhalb des Organismus analog sind die Versuche, maligne Tumoren auf andere Individuen zu übertragen. Der Antagonismus, der zwischen Geweben verschiedener Tierarten besteht, zeigt sich auch bei der Transplantation von Geschwulstelementen. Das Gelingen der Überimpfung ist in erster Linie davon abhängig, ob der Träger der

primären Geschwulst mit dem Individuum, bei dem die Transplantation vorgenommen wird, verwandt ist. Ein dauerndes Wachstum des inokulierten Materials ist nur auf Tieren gleicher Art beobachtet worden. Aber auch unter diesen Bedingungen ist die Mehrzahl der Primärtumoren überhaupt nicht übertragbar. Nur aus einzelnen entwickeln sich nach der Inokulation auf fremde Individuen Tochtergeschwülste. Transplantiert man gleichzeitig Stücke eines Tumors auf viele Tiere gleicher Art, so zeigt es sich, daß nur ein bestimmter Prozentsatz weiter wächst. Bei den Mäusekarzinomen, die im allgemeinen schwer zu übertragen sind, fällt die Transplantationsfähigkeit mit verhältnismäßig raschem Wachstum zusammen, während die besonders langsam wachsenden hämorrhagischen Formen überhaupt nicht übertragbar sind.

Ehrlich gelang es, die Wachstumsgeschwindigkeit der übertragbaren Karzinome durch systematische Weiterzüchtung noch erheblich zu steigern. Dabei stieg auch der Impferfolg bis auf 90—100%. Die gleiche Beobachtung machten auch Clowes und Bäslack. Sie fanden, daß man ein besseres Einwachsen der Tumorstücke dadurch erzielen kann, daß man die Wachstumsgeschwindigkeit durch einmaliges Erwärmen der Zellen steigert. Wir sehen also, daß die Wachstumsgeschwindigkeit tatsächlich die Transplantationsmöglichkeit wesentlich fördert. Rasches Wachstum ist jedoch nicht bei allen Geschwulstarten für die Übertragbarkeit unumgänglich notwendig. So fand Ehrlich ein Chondrom der Maus, das sich trotz langsamen Wachstums auf fremdem Boden gut entwickelte und 90—100% positive Impfresultate gab.

Dieser Unterschied zwischen dem Verhalten der Karzinom- und Chondromzellen beweist, daß nicht nur die vermehrte Wachstumstendenz, sondern auch andere Eigenschaften der Zellen für die Übertragbarkeit von Bedeutung sind.

Die Fähigkeit, im fremden Organismus weiter wachsen zu können, braucht aber auch in den einzelnen Teilen der gleichen Geschwulst durchaus nicht überall die gleiche zu sein. Schon die regelmäßig auftretende Degeneration kleinerer oder größerer Tumorbezirke bringt es mit sich, daß der Prozentsatz des Impferfolges wechseln muß, je nachdem, in welchem Zustande das Geschwulstgewebe sich befindet und welche Stücke zur Transplantation verwandt wurden. Ein Teil der ausbleibenden Impfergebnisse ist, wie Bashford zeigte, darauf zurückzuführen, daß keine vollwertigen Tumorzellen übertragen worden sind. Die Verschiedenheit der Zellen braucht sich aber keineswegs auf die gesamte Lebensfähigkeit der Zellen zu erstrecken. Es können auch nur Differenzen in bezug auf die Wucherungsfähigkeit vorhanden sein, welche durch die verschiedenen Lebensbedingungen, die in den einzelnen Teilen des Tumors herrschen, hervorgerufen werden und sich auf die Tochterzellen vererben können.

Außer den Eigenschaften der Tumorzellen selbst sind für die Impferfolge auch die individuellen Verschiedenheiten, welche zwischen den zur Transplantation benützten Tieren trotz ihrer Artgleichheit bestehen, noch von wesentlicher Bedeutung. Ein Karzinomstamm von einer wilden Berliner Maus, der in den Versuchen von Michaelis an wilden Berliner Mäusen in ungefähr 50% der Fälle übertragen werden konnte, ging bei 140 wilden englischen

Mäusen, die Bashford impfte, nur zweimal an. Bei der zweiten Übertragung auf wilde englische Mäuse von einer der englischen Mäuse aus hatte Bashford dagegen einen Impferfolg von fast 20%. Nach weiteren wiederholten Transplantationen betrugen die positiven Resultate bei den Überimpfungen zirka 50%. Auf zahme englische Mäuse gelang die Transplantation nur einmal unter 182 Versuchen. Der Tumor, der mit positivem Erfolge geimpften Maus ließ sich nicht weiter übertragen. Michaelis konnte den von Jensen gefundenen Mäusekarzinomstamm, der auf Kopenhagener Mäusen in etwa 50% der Fälle anging, auf Berliner Mäuse nicht übertragen. Der gleiche Tumor wuchs dagegen auf englischen Mäusen von Anfang an erheblich besser als auf Berliner Mäusen, und wurde durch die systematischen Überimpfungen Bashfords soweit gebracht, daß er nun in 80—90% der Transplantationen positive Resultate ergab. Gleichzeitig nahm auch bei diesen Tumoren die Wachstumsgeschwindigkeit nicht unerheblich zu. Bemerkenswert ist aber, daß auch von diesen gut übertragenen und anfänglich sehr rasch wuchernden Geschwülsten nicht alle dauernd weiter wuchsen. Während einzelne im Verlaufe von 2—3 Wochen eine ganz enorme Größe erreichten, wurden andere, die in kurzer Zeit die Größe einer Bohne erreicht hatten, wieder vollkommen resorbiert.

Das zweite Verhalten zeigte sich immer bei den Experimenten Ehrlichs, welche die Übertragung des Mäusekarzinoms auf Ratten zum Ziele hatten. Das überimpfte Karzinomgewebe, welches den am schnellsten wuchernden Tumoren entstammte, wuchs zunächst ganz gut, ging aber

nach ungefähr einer Woche zurück. Wurde die gleiche Ratte zum zweiten Male mit Mäusekarzinom inokuliert, so wuchs der Tumor überhaupt nicht auf dem fremden Boden. Dies beweist das Vorhandensein einer Immunität, und diese entsteht offenbar durch die Produktion spezifischer Antikörper, die ja auch sonst artfremden Zellen gegenüber erfolgt. Ehrlich glaubte außerdem noch eine besondere Art der Immunität annehmen zu müssen, die sogenannte atreptische, welche darauf beruht, daß die Zellen im artfremden Organismus einen zu ihrer Existenz notwendigen Nährstoff vermissen und deshalb zugrunde gehen, nachdem sie den in ihnen selbst aufgestapelten Vorrat verbraucht haben. Folgender Versuch veranlaßte ihn zu dieser Annahme. Wurde ein auf die Ratte überimpftes Mäusekarzinom, kurz bevor es sich zurückzubilden begann, auf eine zweite Ratte transplantiert, so ging die Geschwulst überhaupt nicht an, während sie sich, auf die Maus zurückgebracht, wieder normal weiter entwickelte. Diese Erscheinung läßt sich jedoch unseres Erachtens auch sehr gut durch die gewöhnliche Antikörperimmunität verständlich machen. Das erste Auftreten der Antikörper braucht nämlich mit dem Beginne der Rückbildung des Tumors keineswegs genau zusammenzufallen, da die tödliche Schädigung der Zellen ja nicht durch den Antikörper allein erfolgt, sondern erst dann, wenn genügend Komplement auf den Tumor eingewirkt hat. Es ist daher sehr gut möglich, daß das Tumorgewebe bei der Transplantation auf die zweite Ratte mit Antikörpern beladen ist. Durch die Überimpfung wird nun den kleinen Tumorstückchen weit besser Gelegenheit gegeben mit

dem Rattenkomplemente in Berührung zu treten. Das Komplement der Maus braucht dagegen nicht auf den Antikörper der Ratte zu passen, so daß dieser im Mäuseorganismus nicht aktiviert wird, ein Verhalten, für welches man ja genügend Analogien besitzt. Selbst wenn dies nicht der Fall sein sollte, so könnte das negative Resultat bei der Transplantation auf die zweite Ratte immer noch durch eine Summation von Schädigungen erklärt werden, da zu der durch den Rattenimmunkörper vermittelten Komplementschädigung in der Ratte noch eine Läsion durch die vorgebildeten Antikörper hinzukommt, welche in der Maus nicht vorhanden sind. Da nun Ehrlich neben der atreptischen Immunität auch das Bestehen der gewöhnlichen anerkennt, so erscheint es uns zunächst nicht notwendig, die atreptische Immunität anzunehmen.

Ähnliche Erscheinungen, welche für eine Antikörperimmunität sprechen, sehen wir auch dann, wenn Tumorgewebe von Tieren der gleichen Art resorbiert worden ist, doch tritt die Reaktion hier nicht so regelmäßig und deutlich auf, wie wenn es sich um Tiere einer fremden Art handelt. Schon Jensen, der die ersten Immunisierungsversuche mit Mäusekarzinomen vornahm, gibt an, daß Immunität erzielt werden kann, ja er berichtet sogar über Heilungen von Mäusegeschwülsten durch die Injektion von gleichartigem Tumorgewebe. v. Leyden und Blumenthal haben ähnliche Versuche am Menschen vorgenommen, wobei jedoch kein sicherer Ausschlag erzielt werden konnte. Ehrlich beobachtete eine sehr deutlich ausgesprochene Immunität. Er injizierte Mäusen zunächst ein langsam wachsendes Karzinom, das nur 0,5

bis 2% Impferfolge aufwies. Führte er nun zum zweiten Male ein in 90—100% angehendes Karzinomgewebe ein, so zeigten sich 66—94% der vorbehandelten Mäuse unempfänglich. Die Immunität erschien zwischen dem 7. und 14. Tage und dauerte wochen- und monatelang. In den Versuchen von Bashford war die Immunitätsreaktion weniger ausgesprochen. Er injizierte Jensenschen Mäusetumor in englische Mäuse. Diejenigen Tiere, bei denen die Impfung erfolglos war, wurden nach einiger Zeit zum zweitenmal inokuliert und erkrankten in dem gleichen Prozentsatze wie die nicht geimpften. Bei der dritten Impfung der Mäuse, bei denen kein Tumor entstanden war, zeigte sich dagegen eine deutliche Abnahme der Empfänglichkeit. Der Impferfolg betrug jetzt nur 12%, während er bei den Kontrollmäusen 68% aufwies. Viel deutlicher tritt die Immunität hervor in jenen Fällen, in denen sich schon ausgebildete Tumoren wieder resorbiert hatten. Die Impfung gelang bei solchen Tieren in nur 5%, während sie bei den Kontrollmäusen in 59% glückte. Clowes und Bäslack konnten nachweisen, daß im Serum von Mäusen, bei denen sich Tumoren spontan zurückgebildet hatten und die gegen weitere Impfungen unempfindlich waren, Antikörper vorhanden sind, welche die Tumorzellen in der Entwicklung behindern. Michaelis sah bei solchen Mäusen, bei denen er einen nicht angehenden, von einer fremden Mäuserasse stammenden Karzinomstamm wiederholt eingeführt hatte, keinerlei Immunität auftreten gegenüber denjenigen Karzinomstämmen, die bei derselben Mäuserasse gefunden worden waren.

Die Immunität, welche nach der Resorption von Ge-

schwulstmaterial auftritt, ist, wie Ehrlich gefunden hat, keine spezifische. Die Vorbehandlung mit einem bestimmten Karzinomstamme immunisiert nicht nur gegen verschiedene andere Karzinomstämme, sondern auch gegen Sarkom und in geringem Grade auch gegen Chondrom. Umgekehrt läßt sich durch Einführung von Sarkomgewebe auch Unempfänglichkeit gegen Karzinomgewebe erzielen. Schöne hat in jüngster Zeit im Ehrlichschen Institute nachgewiesen, daß es nicht einmal notwendig ist, Tumorgewebe von Mäusen zur Immunisierung zu benützen. Man erhält eine ganz ähnliche Unempfänglichkeit der Mäuse gegen die Implantation von gut wachsenden Mäusekarzinomen schon durch die wiederholte Vorbehandlung mit Mäuseembryonen. Eine Immunität geringeren Grades wurde auch nach der Resorption von Mäuseleber und Mäusehoden beobachtet, ja sie zeigte sich sogar nach der Einführung von menschlichem Karzinomgewebe und von Hühnerembryonen. Es handelt sich also um eine Immunität gegen fremdes Gewebe. Die malignen Mäusetumoren, gegen welche immunisiert wurde, sowie auch alle Gewebe, mit deren Hilfe immunisiert werden konnte, stammten ja nicht von jenem Tiere, welches die Immunitätsreaktion aufwies. Die schützende Wirkung der Gewebe, welche nicht Mäusen, sondern andern Tierarten entstammen, erklärt sich wohl dadurch, daß die gegen das fremdartige Protoplasma gerichteten Antikörper auch an Mäusezellen fremder Individuen Angriffspunkte finden.

Die Möglichkeit, daß in den Geschwülsten etwas Gemeinschaftliches ist, das in dem normalen Gewebe nicht vorkommt und zur Antikörperbildung Veranlassung geben

kann, verliert dadurch sehr an Wahrscheinlichkeit, da die Erscheinungen sich schon durch die gewöhnliche Immunität gegen körperfremde Gewebe erklären lassen. Wäre dies der Fall, so wäre das für die Bekämpfung der bösartigen Geschwülste von außerordentlicher Bedeutung, da es nur unter diesen Bedingungen gelingen könnte, Menschen durch Injektion von Tumorgewebe gegen das Auftreten von Tumoren zu schützen. Die Tatsache, daß nach der Transplantation von fremdem Geschwulstgewebe Immunität eintritt, beweist ja noch lange nicht die Möglichkeit, daß der Körper sich gegen solche Geschwülste immunisieren kann, die aus seinen eigenen Geweben entstehen. Die bisher beobachteten Tatsachen sprechen nicht dafür, daß Immunität gegen die im Körper selbst entstandenen Geschwülste eintreten kann, da in den Versuchen von Michaelis die Immunität sogar schon dann ausblieb, wenn die mit Karzinomstückchen geimpften Mäuse einer und derselben Rasse angehörten, wie diejenige Maus, von der das Karzinom zuerst ausgegangen war. Außerdem spricht auch die Inkonstanz der Immunitätsreaktion dagegen, daß die Geschwülste als solche etwas Gemeinsames besitzen, was Antikörper auslöst, weil es dann unverständlich bleibt, warum die Karzinome untereinander bezüglich der Immunität stärkere Differenzen aufweisen können als gegenüber den Sarkomen, die ihnen in allen übrigen Eigenschaften doch weit ferner stehen. Dagegen läßt sich das wechselnde Verhalten der Immunität gegenüber Karzinomen verschiedener Provenienz sehr leicht durch Verschiedenheiten der Rassen- und Familieneigenschaften der Tiere erklären, in denen

die Karzinome sich primär entwickelten. Auch sonst sehen wir keine Erscheinungen, die darauf hinweisen, daß die Immunität gegen die Geschwulstgewebe eine andere ist, als jene gegen normale Gewebe.

Das Gegenstück zur Fähigkeit des Organismus, fremde Gewebe zu vernichten, ist das Vermögen der Geschwulstzellen, im fremden Organismus wachsen zu können. Diese Eigenschaft hängt nach den Versuchen von Ehrlich, Bashford, sowie von Clowes und Bäslack mit der gesteigerten Wachstumsgeschwindigkeit wesentlich zusammen. Ob nebenbei noch eine spezifische Anpassung an die schädigenden Wirkungen der Antikörper mitspielen kann, ist kaum zu entscheiden, da die Vermehrung der Wachstumsgeschwindigkeit schon ausreicht, um alle bisher gemachten Beobachtungen zu erklären. Aus den Versuchen der erwähnten Autoren geht auch hervor, daß die dauernde Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit plötzlich durch die Einwirkung äußerer Reize erzeugt werden kann. Wie wir auseinandergesetzt haben, kann es sich hierbei nur um eine Überwindung von Hemmungen handeln, deren Ersatz mangelhaft oder gar nicht stattfindet. Da auch im fremden Organismus neue Reize chemischer Natur die Geschwulstzellen treffen, so kann schon durch den weiteren Abbau von Wachstumshemmungen allein die vermehrte Wachstumsgeschwindigkeit erklärt werden. Wir selbst konnten eine solche Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit einmal beobachten, als wir den durch Bashford in englischen Mäusen gezüchteten Jensenschen Tumor auf Heidelberger Mäuse übertrugen, obgleich dieser an und für sich schon schnell

wächst. In der Mehrzahl der Fälle ging der transplantierte Tumor jedoch zugrunde oder wuchs langsamer.

Die Vermehrung der Wachstumsgeschwindigkeit erleichtert nun das Fortwachsen der fremden Tumoren durch zwei Momente. Zunächst wirken sowohl die mechanischen wie die chemischen Schädigungen des Organismus im Anfange gering und erfahren erst dann eine Steigerung, wenn das Bindegewebe kohäsiblere Formen annimmt und die Antikörperbildung einsetzt. Dann sind aber bei rasch wachsenden Tumoren schon große Zellmassen vorhanden, welche nicht so leicht völlig vernichtet werden können, wie kleinere Mengen. Außerdem muß man aber auch annehmen, daß die schneller wachsenden Zellen sich leichter ernähren können als die langsam wachsenden, da sie infolge der geringeren Ernährungshemmungen das zur Verfügung stehende Nährmaterial leichter aufnehmen können. Sie sind daher imstande, sich noch unter schlechten Ernährungsbedingungen zu halten, bei denen langsam wachsende Zellen schon an Nahrungsmangel zugrunde gehen.

Diese beiden Momente kommen auch in Frage, wenn Geschwulstzellen im selben Organismus durch den Lymph- oder Blutstrom in andere Organe verschleppt werden. Die vermehrte Neigung der bösartig wachsenden Gewebe zur Metastasenbildung stellt sich somit als ein Produkt mehrerer Eigenschaften dar, sie erklärt sich durch vermehrt auftretende Destruktion, durch Desorganisation (Kohäsionsverminderung) und durch gesteigerte Wachstumsgeschwindigkeit, deren Wirkung wir soeben besprochen haben.

Die gesamten Unterschiede, welche zwischen den gutartig und bösartig wachsenden Geweben bestehen, lassen sich demnach auf drei Momente zurückführen. Erstens ist die Fähigkeit, die Wachstumshemmungen, welche in den Zellen selbst gelegen sind, zu restituieren herabgesetzt oder aufgehoben. Eine Veränderung der Zellen in dieser Hinsicht ist für das Zustandekommen einer malignen Wucherung unbedingt notwendig. Diese Eigenschaft kommt jedoch nur dann zur Geltung, wenn die Hemmungen durch irgend welchen Reiz entfernt werden. Die maligne Wucherung ist demnach auch von der Beschaffenheit der Reize abhängig, welche die Zelle dauernd treffen. Überwiegt die Regenerationsfähigkeit der Wachstumshemmungen über den Abbau durch die dauernd einwirkenden Reize, so muß die Wucherung früher oder später zum Abschluß gelangen, indem die Wachstumshemmungen allmählich sich zur Norm restituieren. In diesem Falle entsteht nicht eine bösartige, sondern eine mehr oder weniger gutartige Wucherung. Wird genau ebensoviel regeneriert wie abgebaut, dann bleiben die Wachstumshemmungen unverändert, gleichviel, in welcher Stärke sie vorhanden sind. Es tritt dann immer eine dauernde Steigerung des Wachstums ein, sobald die Wachstumshemmungen durch einen Reiz weggenommen worden sind. Ist die Restitutionsfähigkeit soweit gesunken, daß die dauernd einwirkenden Reize mehr Wachstumshemmungen in der Zeiteinheit abbauen als neugebildet werden können, so muß die Wachstumsgeschwindigkeit kontinuierlich bis zum Maximum zunehmen, indem die Wachstumshemmungen immer mehr verschwinden.

Außer dieser für alle malignen Zellen charakteristischen Veränderung, kommen noch zwei weitere Differenzen in Betracht, der Verlust des Vermögens, die für die Organisation wichtigen Zellbestandteile zu restituieren, sowie die vermehrte Produktion von Substanzen, welche die Umgebung reizen. Beide Momente sind nur bei einem Teile der bösartigen Geschwülste zu beobachten. Sie sind für die Malignität nicht unumgänglich notwendig, aber doch in mancher Hinsicht ausschlaggebend für die Bösartigkeit der Wucherung, indem sie sowohl das Vordringen des Tumorgewebes wie auch die Metastasenbildung wesentlich begünstigen.

Wir haben damit festgestellt, warum die malignen Tumorzellen trotz ihrer Abstammung von Körperzellen doch den physiologischen Wachstumsgesetzen des Organismus nicht mehr unterworfen sind und sich wie körperfremde Parasiten verhalten. Die Ursache dieses Verhaltens ist eben die beschriebene biologische Veränderung. Diese beruht auf einer Schädigung der Restitutionsfähigkeit bestimmter Zellteile, welche sich auf die Tochterzellen vererbt.

Die Überzeugung, daß die Malignität auf einer biologischen Veränderung des Zellcharakters beruhen müsse, ist schon von einer Reihe von Autoren geäußert worden.

Nach den Anschauungen v. Hansemanns ist der Hauptunterschied zwischen bösartig und gutartig wachsenden Zellen darin zu suchen, daß die ersteren an Differenzierung verloren und an Selbständigkeit gewonnen haben. Diese Umwälzung im Wesen der Zelle bezeichnet er als Anaplasie. Wir haben jedoch gesehen, daß eine Entdifferen-

zierung der Zellen für das Zustandekommen der wichtigsten Eigenschaft der Malignität, der schrankenlos gesteigerten Wachstumsfähigkeit nicht notwendig ist, während diese anderseits aus dem Wesen der Anaplasie nicht erklärt werden kann.

Hegar hält in ähnlicher Weise die Karzinomzelle für eine geschädigte Gewebszelle, deren Differenzierung geschwächt ist. Auch die Ausführungen R. Hertwigs, der von einem Übergang der organotyp wachsenden Metazoënzelle zum cytotypen Wachstume spricht, zeigen von einer ähnlichen Auffassung der Biogenese der malignen Tumorzellen. Es handelt sich hier immer um die einfache Umschreibung der Tatsache, daß die bösartigen Geschwulstzellen nicht mehr in gleicher Weise wie normale Gewebselemente den für die Aufrechterhaltung des gesamten Organismus notwendigen Wachstumsgesetzen unterworfen sind.

Beneke nimmt eine Änderung des physiologischen Gleichgewichtes zwischen Funktion und Ernährungstätigkeit an; durch verminderte Funktion sei die Wucherungsfähigkeit gesteigert, ein Prozeß, den er als Kataplasie bezeichnet. Beneke ist also auch der Meinung, daß es sich um einen Ausfall von Zellteilen handeln müsse. Seine Hypothese steht unserer experimentell begründeten Auffassung demnach in dieser Hinsicht nahe. Wir haben aber keinen Grund zur Annahme, daß die Wachstumshemmungen mit bestimmten funktionierenden Teilen der Zellen identisch sind, da die nachweisbaren Funktionen sogar trotz lebhafter Wucherung erhalten sein können, ja in vielen Fällen die gesteigerte Inanspruchnahme der

Funktion mit vermehrtem Wachstume Hand in Hand geht. Zur Stütze der Anschauung Benekes wäre aber unbedingt der Beweis erforderlich, daß eine Übereinstimmung zwischen funktionierenden und wachstumshemmenden Teilen wirklich besteht.

Klebs, Hauser und Israel erklären sich die Malignität durch Entwicklung neuer Zellrassen auf dem Wege der Anpassung. Israel, der seine Vorstellungen etwas genauer präzisiert, denkt sich den Zusammenhang so, daß die Zellen durch unausgesetzte Reizungen eine vermehrte Fähigkeit zu wachsen und sich zu teilen erlangen. Wir haben gesehen, daß die Zellen sich tatsächlich an Reize anzupassen vermögen. Diese Anpassung führt jedoch zu einer Stärkung der Wachstumshemmungen in dem Sinne, daß dieselben gegen Reize widerstandsfähiger werden und deshalb schwerer zu beseitigen sind. Die Eigenschaften der Malignität erlangt die Zelle aber erst durch den Verlust dieser Anpassungsfähigkeit, also durch einen Vorgang, welcher dem von Israel postulierten Prozesse gerade entgegengesetzt ist. Die Steigerung der Wachstums- und Teilungsfähigkeit der Zelle kommt nicht durch den Erwerb neuer Eigenschaften der Zelle, sondern durch den Verlust bestehender Qualitäten zustande. Allerdings kann man das relative Übergewicht der beim Wachstume der Zellen aktiven Bestandteile als eine Art von Anpassung an schlechtere Ernährungsbedingungen bezeichnen, doch handelt es sich hierbei nicht um eine selbständig auftretende Veränderung, sondern um eine sekundäre.

Auch Albrecht und Ehrlich sind zu der Überzeugung gelangt, daß eine wichtige Differenz zwischen der bio-

logischen Beschaffenheit der malignen und benignen Gewebe anzunehmen ist, indem erstere die Nahrung reichlicher aufnehmen, als normale Zellkomplexe. Eine solche vermehrte Nahrungsaufnahme muß als Resultat der Veränderungen, welche wir an den malignen Zellen nachgewiesen haben, unbedingt zustande kommen. Schon vor den genannten Autoren hat Kahane darauf hingewiesen, daß die Tumorzellen infolge vermehrter Wachstumsenergie eine besondere Affinität zur Lymphe besitzen. Die Steigerung der Wachstumsenergie soll allmählich durch die Einwirkung schwacher Reize entstehen und so lange latent bleiben, bis sie durch eine äußere Veranlassung manifest wird. Diese Anschauung ist insofern unrichtig, als das, wie wir nachgewiesen haben, wesentlichste Moment, das Fehlen der Restitutionsfähigkeit der Wachstumshemmungen nach dem Wegfalle derselben durch den auslösenden Reiz, nicht beachtet ist, während statt dessen ein unbewiesener Faktor, die direkte Affinitätsvermehrung des Protoplasmas, in den Vordergrund gestellt wird.

Farmer, Moore und Walker haben auch eine biologische Veränderung der malignen Zelle angenommen und diese in Analogie gesetzt mit der Wucherungsfähigkeit, welche das Ei nach der Befruchtung erlangt. Sie glaubten morphologische Anhaltspunkte dafür zu finden, indem sie behaupteten, daß die Karzinomzellen bei der Teilung nur halb so viele Chromosomen bilden, wie gewöhnliche Epithelzellen und verglichen diese Verminderung mit jener, welche nach dem Reifungsvorgange im Ei zu konstatieren ist (Reduktionsteilung). Die Verminderung der Chromosomenzahl auf die Hälfte ist ja für die Befruchtung not-

wendig, da sonst durch die Vereinigung der beiden Geschlechtszellen jedesmal eine Verdoppelung der früheren Zahl eintreten würde. v. Hansemann fand jedoch, daß die Verminderung der Chromosomenzahl in den Kernen der Karzinomzellen durchaus unregelmäßig vor sich geht, und Löwenthal und Michaelis konnten sogar unzweifelhafte Längsteilungen der Chromosomen nachweisen, welche der Teilung vorausgehen und eine Verdoppelung der Chromosomenzahl bedingen. Es kann demnach von einer echten Reduktionsteilung nicht die Rede sein. Die genannten Autoren glaubten außerdem, daß die Kerne von Leukocyten, welche in die Karzinomzellen häufig eindringen, hier nicht zugrunde gehen, sondern sich mit den Kernen der Karzinomzellen vereinigen können, so daß auf diese Weise eine Konjugation von verschiedenartigen Zellkernen zustande kommt, welche nach Art des Befruchtungsvorganges eine vermehrte Wucherungsfähigkeit anregen könnte. Die Hypothese fällt jedoch mit dem Nachweise, daß keine Reduktionsteilungen vorliegen. Ob eine Konjugation von Zellkernen in Karzinomen überhaupt vorkommt, ist ebenfalls völlig unerwiesen. Schon früher wurden ähnliche Anschauungen von Klebs und Schleich geäußert, denen aber noch weniger einwandsfreie Beobachtungen zugrunde lagen. Schütz dachte sogar daran, daß das Eindringen fremder Zellen in Karzinomepithelien eine wesentliche Verbesserung der Ernährungsfähigkeit verursachen und dadurch neben sonstiger Überernährung eine Steigerung der Proliferationsfähigkeit herbeiführen kann. Auch hierfür liegen keine Anhaltspunkte vor. Ähnliches hatte früher schon Karg behauptet.

Borst und Schwalbe nehmen an, daß die Geschwulstzellen abnorme Eigenschaften besitzen, die sie in der Embryonalzeit erworben haben, und infolge deren die verschiedensten Reize die ungewöhnliche Art des Wachstums auszulösen imstande sind. Man kann ja ohne weiteres annehmen, daß die Restitutionsfähigkeit der Wachstumshemmungen in einzelnen Zellen schwächer angelegt ist als in andern, dagegen ist es durchaus nicht sichergestellt, daß eine derartige Umbildung ausschließlich auf Keimvariation beruhen muß. Viele Beobachtungen sprechen mehr dafür, daß die biologische Umwandlung sich auch während des extrauterinen Lebens unter dem Einflusse äußerer Reize vollziehen kann.

Während die bisher zitierten Autoren alle die Tatsache anerkennen, daß eine primäre Veränderung an den Zellen selbst die Ursache für die Bösartigkeit des Wachstums darstellt, sind einige andere der Meinung, daß die abnormen Wachstumserscheinungen nur durch Modifikation der Umgebung der Tumorzellen bedingt sind, ohne daß diese selbst eine wesentliche Alteration erfahren. Thiersch hat speziell die Entstehung der Karzinome darauf zurückgeführt, daß das Bindegewebe seinen Widerstand gegen das Epithel verliert. Er nahm an, daß im Alter das Epithel noch wucherungsfähig bleibt, während das benachbarte Bindegewebe schon geschwächt ist. Dadurch soll das normale Gleichgewicht dieser beiden Gewebsarten zugunsten des Epithels verschoben werden. Dagegen spricht absolut der Umstand, daß die Karzinome, wie sowohl die klinische Erfahrung, wie auch die Transplantationsversuche lehrten, auf jungen Individuen, bei denen also

das Bindegewebe seine Widerstandsfähigkeit noch nicht verloren haben soll, besser wachsen als auf alten. Das Gleichgewicht zwischen Epithel und Bindegewebe verschiebt sich übrigens beim Altern geradezu in entgegengesetztem Sinne, wie Thiersch dies annimmt, indem das Bindegewebe, welches an Proliferationsfähigkeit verloren hat, kohäsibler wird und dadurch eher einen größeren Widerstand zu leisten befähigt ist, während die Epithelien der drüsigen Organe atrophieren. Ganz abgesehen davon kommen Karzinome auch gelegentlich bei sehr jungen Individuen vor. Zudem ist diese Hypothese auf maligne Tumoren nicht epithelialer Abkunft überhaupt nicht anwendbar.

Während nach Thiersch die Karzinome von einem ausdifferenzierten Gewebe ausgehen sollen, das beim Altern des Organismus verhältnismäßig jugendlich geblieben ist, glaubte Cohnheim in der ungehemmten Wachstumsfähigkeit der Tumoren die hohe Wachstumsenergie der embryonalen Zellen wiederzufinden. Er behauptete, daß bei der embryonalen Entwicklung überflüssige Zellen und Zellgruppen gebildet werden können, die dann bei der Entwicklung unverändert liegen bleiben, ohne sich auszudifferenzieren. Durch irgend eine Gelegenheitsursache, z. B. Überernährung oder Herabsetzung der Wachstumswiderstände in der Umgebung sollen sie dann, ihrer ihnen innewohnenden embryonalen Wachstumsenergie entsprechend, zu mächtiger Wucherung angeregt werden können. Diese Theorie findet in der Tat eine histogenetische Stütze, indem man bei einer großen Zahl von Geschwülsten die Abstammung von verlagerten oder abnorm

ausgebildeten überschüssigen Zellmassen beweisen, oder wenigstens vermuten kann. Dagegen ist jedoch zu sagen, daß überschüssige Keime und Zellkomplexe der verschiedensten Art außerordentlich häufig beobachtet werden, ohne daß eine maligne Geschwulst aus ihnen entstanden wäre. Die Umwandlung derartiger Keime in maligne Tumoren kann ferner keineswegs auf die Tatsache zurückgeführt werden, daß die betreffenden Gewebsteile embryonalen Charakter besitzen; jugendliche Zellen besitzen ja, wie wir gesehen haben, noch weniger Tendenz zu bösartigem Wachstume als ältere. Außerdem bewahren die überschüssigen Keime nur in seltenen Fällen ihren embryonalen Charakter; sie reifen im allgemeinen mehr oder weniger aus. Es wurden auch zahlreiche Versuche angestellt, durch die Verlagerung embryonaler Gewebe bösartige Wucherungen zu erzeugen, ohne daß es jemals gelungen wäre, ein positives Resultat zu erzielen.

Ribbert hat das Moment der Loslösung aus dem Verbande ganz besonders in den Vordergrund gestellt und versucht, dadurch die Cohnheimsche Theorie auf jene Fälle auszudehnen, in welchen ein embryonales Gewebe als Matrix der Tumorbildung nicht angenommen werden kann, wie bei vielen Epitheliomen. Er meint, daß die Epithelzellen, wenn sie nicht mehr mit den benachbarten Zellen gleicher Art und dem zugehörigen Bindegewebe zusammenhängen, viel stärker und in atypischen Formen zu wuchern vermögen. Diese Veränderung des Zusammenhanges mit der Umgebung nennt er Ausschaltung. Die Ursache dieses Prozesses liegt nach seiner Ansicht stets im Bindegewebe, niemals aber in einer primären Ände-

rung des Epithels. Anfangs stellte er sich vor, daß das Bindegewebe zwischen die Epithelzellen hineinwächst und diese auseinandersprengt, so daß sie ihren normalen Zusammenhang einbüßen. Da aber in der Mehrzahl der Fälle keineswegs Bilder zu finden sind, welche für einen derartigen Vorgang sprechen, so nimmt er jetzt an, daß das Bindegewebe, ohne selbst zu wuchern, durch Änderung seines Charakters, welche hauptsächlich in einer Vermehrung des Zellreichtums bestehen soll, das Einwachsen des Epithels hervorruft, wodurch dieses in eine fremde Umgebung gerät und den normalen Zusammenhang allmählich verliert. Den negativen Erfolg der Transplantationsversuche erklärt Ribbert dadurch, daß die künstlich überpflanzten Gewebe nicht so intakt in die neue Umgebung geraten, als es für die Aufrechterhaltung der Wucherungsfähigkeit nötig ist. Als unterstützendes Moment führt er noch eine sekundäre, als Rückschlag bezeichnete biologische Veränderung der Zellen an, die wir schon besprochen haben. Außerdem schreibt er auch den sich anhäufenden Stoffwechselprodukten der abnorm wuchernden Epithelien einen besonderen Einfluß auf das umgebende Bindegewebe zu, der wieder auf das Epithel zurückwirken soll. Zu diesen Anschauungen ist zu bemerken, daß auch die schonendste Ausschaltung keineswegs die Entstehung eines Karzinoms bedingt; sonst hätte bei den hochgradig atypischen Epithelwucherungen, welche experimentell erzeugt werden konnten, ein solches längst entstehen müssen. Auch bei gutartigen Epithelwucherungen zeigt das Bindegewebe häufig eine sehr beträchtliche Vermehrung seines Zellreichtums, ohne daß hier-

durch eine Malignität des Wachstumes zustande kommt. Es kann also nicht die Ausschaltung das wichtigste Moment sein, sondern die gemäß unseren Ausführungen unumgänglich notwendige biologische Änderung der Zellen, welche Ribbert als sekundär entstehenden Faktor in den Hintergrund schiebt. Daß diese Veränderung nur im ausgeschalteten, nicht an dem im normalen Gewebsverbande stehenden Epithele vor sich gehen kann, ist eine durchaus willkürliche Behauptung, welche ganz unwahrscheinlich wird, wenn man bedenkt, daß die Reize der Außenwelt viel eingreifendere sind als jene, welche von der geänderten Umgebung zu erwarten sind und deren Einfluß wir ja bei Transplantationen zu sehen Gelegenheit haben.

Eine eigenartige Modifikation der Cohnheimschen Theorie hat auch Rößle aufgestellt. Er macht das verschieden rasche Altern der Gewebe für die malignen Tumoren verantwortlich. Er meint, daß diejenigen Zellen, welche jugendlich bleiben, dadurch in einen chemischen Gegensatz zum Blute geraten, da die Blutflüssigkeit durch den steten Austausch mit der Gesamtheit der alternden Zellen sich in absoluter biochemischer Übereinstimmung mit diesen befindet. Dadurch soll die jugendliche Zelle gereizt und zu dauernder Wucherung angeregt werden. Abnorm jugendlich werden nach der Ansicht Rößles die Zellen dadurch, daß sie entweder während des Embryonallebens abgesprengt oder durch frische Teilungsprozesse wieder verjüngt werden. Diese Anschauung ist aus lauter Hypothesen zusammengesetzt, welche durch Tatsachen nicht gestützt werden. Erstens ist es durchaus nicht nach-

gewiesen, daß die verschiedenen Gewebe verschieden altern oder bei der Wucherung wieder jugendlich werden, zweitens ist es eine willkürliche Annahme, daß das verschiedene Altern einen chemischen Antagonismus bedingen würde, und drittens ist es absolut nicht ersichtlich, warum ein solcher chemischer Reiz gerade schrankenloses Wachstum auslösen sollte. Die gute Anpassungsfähigkeit jugendlicher Gewebe spricht direkt gegen die Meinung Rößles. Endlich ist hervorzuheben, daß die malignen Geschwülste als durchaus lokale Erkrankungen beginnen und daher auch keineswegs auf derartige allgemein zur Geltung gelangende Konstitutionsveränderungen zurückgeführt werden können.

Dieser letzte Einwand ist auch gegen die Hypothesen Spudes und B. Fischers zu erheben. Spude hat bei einer epithelialen Neubildung, die er für den ersten Beginn des Karzinomes hält, beobachtet, daß die Epithelien den Blutgefäßen zuwachsen. Er deutete diese Erscheinung in dem Sinne, daß in den Blutgefäßen abnorme Substanzen gebildet werden, welche die Epithelien anziehen und zu abnormem Tiefenwachstume veranlassen. Fischer kommt zu ähnlichen Vorstellungen auf Grund seiner schon zitierten Experimente mit Scharlachrot- und Sudaninjektionen. Er erhielt nämlich die atypische Epithelwucherung nur nach subkutaner Injektion, nicht aber nach dem Aufpinseln auf die Epidermis. Er glaubt, daß das betreffende Mittel auf das Epithel chemotaktisch wirkt und es auf diesem Wege in die Tiefe lockt. Wenn auch keine dauernde Wucherung zu erzielen war, so meint Fischer, mit Rücksicht auf die Ähnlichkeit des histologischen Bil-

des, auf einen analogen Vorgang die Wucherungsart der bösartigen Geschwülste zurückführen zu können. Das Karzinom ist demnach als Konstitutionserkrankung gedacht. Der erkrankte Organismus soll spezifische, chemotaktisch wirkende Substanzen liefern, welche die Epithelzellen in diejenigen Teile des Körpers locken, in welchen diese Attraktivstoffe produziert werden. Die Anschauung Fischers ist schon dadurch widerlegt, daß die transplantierten Tumoren auf gesunden, sicher keine Attraxine produzierenden Tieren wachsen, eventuell noch rascher und bösartiger, als in dem Individuum, bei dem sie entstanden sind. Wir brauchen daher nicht auf die sonstigen Bedenken gegen diese neueste Hypothese einzugehen. Die Ergebnisse der Experimente Fischers lassen sich ohne weiteres als einfache Reizwirkungen erklären. Der auffallende Unterschied zwischen dem Effekte der Aufpinselung und der subkutanen Injektion ist durchaus nicht wunderbar. Erstens wird die aufgepinselte Lösung, gerade wenn das Gewebe rascher zu wuchern beginnt, auch schneller wieder entfernt, da die imbibierten Epithelien nach der Oberfläche zu abgestoßen werden, während bei der Infiltration des Bindegewebes das wachsende Epithel in immer innigere Berührung mit der reizenden Substanz gerät; dabei wird gerade die Keimschicht am stärksten angeregt, da sie am tiefsten liegt, während bei oberflächlicher Applikation die wenig wucherungsfähigen oberen Epidermisschichten am stärksten getroffen werden. Zweitens ist die Differenz in der Menge der angewandten Lösung von großer Bedeutung. Bei unseren Versuchen zeigte es sich, daß auch bei subkutaner Injektion geringer

Quantitäten nur minimale Wucherungen auftreten, die dann auch eine geringere Abweichung von der normalen Form der Epidermis zeigen.

Auf ganz anderem Boden bewegt sich die Hypothese von Rindfleisch, der das maligne Wachstum einer lokalen Störung des regulierenden Einflusses, der durch die Nerven vermittelt werden soll, zuschreibt und dies durch die Beobachtung zu stützen sucht, daß die malignen Tumoren keine Nerven enthalten. Wie erwähnt, sind aber gar keine Anhaltspunkte für das Vorhandensein einer so weitgehenden Beherrschung des Wachstums von seiten der nervösen Elemente nachweisbar. Damit haben wir die wichtigsten Theorien kennen gelernt, welche bisher über das Wesen der Malignität aufgestellt wurden. Es sind wohl noch andere Anschauungen auf diesem Gebiete geäußert worden; diese stellen aber nur unbedeutende Modifikationen der aufgezählten Hypothesen dar, so daß deren Besprechung keine neuen Gesichtspunkte bieten kann.

Es zeigt sich demnach, daß alle Erklärungsversuche, welche nicht mit einer biologischen Änderung der Gewebszelle selbst rechnen, durchaus unzureichend sind. Zu dieser Überzeugung sind, wie wir gesehen haben, die meisten Forscher gelangt. Unsere Untersuchungen bedeuten aber insofern einen Fortschritt, als es uns zum ersten Male möglich war, auf Grund sichergestellter experimenteller Tatsachen das Wesen dieser Veränderungen zu erkennen.

Durch diese Zurückführung der Erscheinungen der Malignität auf bestimmte Defekte der normalen Gewebszellen ist die Ätiologie der bösartigen Geschwülste jedoch

noch nicht klar gelegt. Wir wissen nur so viel, daß die ätiologischen Momente so beschaffen sein müssen, daß durch sie eine derartige Veränderung an den Zellen entstehen kann. Es entfallen somit alle jene Vorstellungen über die Ätiologie der malignen Tumoren, welche den histogenetischen und biologischen Tatsachen, welche wir beschrieben haben, nicht Rechnung tragen. Es bleiben aber doch noch viele Möglichkeiten übrig, und zwar lassen sich diese in zwei Gruppen einteilen, je nachdem, ob man die Entstehung der malignen Zelle auf eine kongenitale Mißbildung zurückführt, oder auf äußere Reize.

Über die Ursachen der kongenitalen Mißbildung, soweit sie zur Malignität führt, vermögen wir bei dem heutigen Stande der Forschung nichts Genaueres auszusagen. Daß in der Tat derartige angeborene Mißbildungen die Ursache für manche bösartige Geschwülste abgeben können, ist wohl kaum zu bezweifeln. Dafür spricht die Tatsache, daß Tumoren oft aus solchen Geweben hervorgehen, an denen sich angeborene morphologische oder biologische Abweichungen vorfinden, oder auch aus solchen, die versprengte oder abnorm persistierende Keime darstellen. Andere Formen der Geschwülste bieten keinen Anhaltspunkt für die Annahme einer kongenitalen Disposition.

In manchen Fällen dagegen sieht man einen auffälligen Zusammenhang mit äußeren Einwirkungen. Wir haben ja schon erwähnt, daß bösartige Geschwülste im Anschlusse an langdauernde traumatische, thermische, chemische oder aktinische Schädigungen der Gewebe entstehen. Es ist jedoch nicht möglich, den direkten Nach-

weis zu erbringen, daß diese Reize wirklich die einzige Ursache der bösartigen Wucherung darstellen, da derartige chronische Läsionen sehr häufig vorhanden sind, ohne daß es zur Bildung maligner Tumoren kommt.

Nach Analogie der Erfahrungen bei so vielen anderen Erkrankungen, bei denen sich Mikroorganismen als Erreger fanden, wurde vielfach auch an parasitäre Einflüsse gedacht. Seitdem die histogenetischen Studien festgestellt haben, daß die malignen Tumoren nicht dadurch wachsen, daß sich die umliegenden Gewebe in Geschwulstzellen umwandeln, so daß ein appositionelles Wachstum durch die immer fortschreitende Infektion der Nachbarschaft zustande kommt, sind die Vorstellungen, wie man sich die Art der Infektion zu denken hätte, eingeengt worden. Extrazelluläre Parasiten sind nur insofern denkbar, als sie den Anstoß zur Umbildung der Gewebszellen in maligne Geschwulstelemente am Orte der primären Entstehung geben können; das weitere Wachstum der Geschwulst muß dann infolge der biologischen Veränderung unabhängig von den Parasiten erfolgen. Der Tumor wäre also nur in seinen ersten Anfängen eine parasitäre Erkrankung, später aber allein eine solche des Körpergewebes. Intrazelluläre Parasiten müßten ebenfalls solche Eigenschaften besitzen, wie sie noch bei keinem bisher bekannt gewordenen Infektionserreger beobachtet worden sind. Es könnte nur eine ganz spezifische Anpassung des Parasiten an den Tumor vorliegen, die so weitgehend ist, daß er sogar in den Gewebszellen, aus denen die Tumorzellen hervorgegangen sind, sobald die Symbiose eingetreten ist, nicht mehr zu wachsen imstande

ist. Dagegen scheint uns die oft aufgestellte Behauptung, daß es ebensoviele verschiedene Parasiten geben müßte, wie Geschwulstformen existieren, durchaus nicht stichhaltig; denn man kann sich gut vorstellen, daß ein Parasit unter gewissen Bedingungen in jede Zellart des Organismus eindringen kann und diese Zelle umwandelt, wobei er sich der modifizierten Zelle so anpaßt, daß er dann in normale Zellen nicht mehr eindringen kann. Schwer verständlich ist nur der Anpassungsvorgang, für welchen zunächst kein Analogon bekannt ist.

An Versuchen, die Erreger der malignen Tumoren zu finden, hat es nicht gefehlt. Die Forscher haben sich meist bemüht, in den Tumorgeweben intra- oder extrazellulär gelegene Gebilde nachzuweisen, welche eine mehr oder weniger weitgehende Ähnlichkeit mit bekannten Mikroorganismen aufwiesen. Es liegt nach dieser Richtung hin ein ungemein umfangreiches Beobachtungsmaterial vor. Auf eine genauere Aufzählung der einzelnen Befunde dürfen wir wohl um so mehr verzichten, als es in keinem Falle gelungen ist, den parasitären Charakter dieser Gebilde sicherzustellen. Die Möglichkeit, daß es sich um bloße Zelleinschlüsse und Degenerationsprodukte in den Tumorgeweben handle, konnte nie ausgeschlossen werden. Übrigens spricht gegen die ätiologische Bedeutung dieser oft überaus merkwürdig geformten Elemente ihr inkonstantes Vorkommen. Gerade in ganz kleinen Karzinomen finden wir derartige Einschlüsse nicht. Sie treten im allgemeinen um so häufiger auf, je degenerierter die Tumorzellen sind.

Methodisch vollkommener sind jene Experimente, bei

denen man Mikroorganismen aus Tumoren in Reinkulturen gewonnen hat und durch deren Injektion maligne Geschwülste zu erzeugen trachtete. Schon Scheuerlen züchtete aus verschiedenen Karzinomen einen sporenbildenden Bazillus, der sich später als harmloser Saprophyt der Haut erwies, und stützte seine vielfach geteilte Meinung, daß es sich hier um den Krebserreger handle, durch Tierversuche, bei welchen er weiche, geschwulstartige Wucherungen erzeugte. Die karzinomatöse Natur der Geschwülste wurde freilich weder histologisch noch klinisch nachgewiesen. Seitdem wurden wiederholt Bakterien und Kokken in Geschwülsten gefunden, so auch die gewöhnlichen entzündungserregenden Formen, die natürlich von vornherein nicht als spezifische Parasiten angesehen wurden. Koubasoff glaubte dagegen in einem Magenkarzinome einen besonderen Bazillus entdeckt zu haben, da er mit diesem bei Meerschweinchen Knoten auf dem Peritoneum und Pericard erzeugen konnte. Auch hier ist die maligne Natur der Impfprodukte nicht festgestellt.

In neuerer Zeit hat Doyen durch die Mitteilung Aufsehen erregt, daß man fast regelmäßig aus malignen Geschwülsten einen Kokkus isolieren könne, den er als Micrococcus neoformans bezeichnete. Er will durch denselben auch echte bösartige Wucherungen erzeugt haben. Eine offizielle Kommission, welche seine Behauptungen prüfte, konnte sich aber nicht davon überzeugen, daß die experimentell erzeugten Tumoren echte Neubildungen darstellen. Immerhin sind einige Ergebnisse, über die sein Schüler Gobert berichtete, bemerkenswert. Auffallend sind vor allem sehr ausgedehnte Chondrome der Lunge,

die wiederholt bei Ratten nach der intraperitonealen Injektion des Doyenschen Kokkus beobachtet wurden.

Sanfelice erhielt nach der Injektion von Hefepilzen, die teilweise auch aus Geschwülsten kultiviert worden waren, bei Tieren geschwulstartige Bildungen, die er für maligne Tumoren hielt, welche aber von anderen als entzündliche Wucherungen, die sich um die massenhaft vermehrten Pilze gebildet hatten, erkannt wurden. Immerhin ist es nicht ausgeschlossen, daß einzelne derartige Granulome sarkomatös entartet waren, ähnlich wie sich auf dem Boden von syphilitischen Granulomen hier und da Sarkome entwickeln.

Einwandsfreie Tumoren hat in der neuesten Zeit Otto Schmidt als Produkte seiner Impfversuche gezeigt. Er züchtete aus menschlichen Karzinomen Mucor racemosus, den er lange Zeit auf geeigneten Nährböden weiter kultivierte. Nach der Injektion dieses Mukors erhielt er bei weißen Mäusen und Ratten in mehreren Fällen an der Injektionsstelle nach einigen Monaten verschiedenartige echte Neubildungen von ausgesprochen malignem Charakter, die auch von hervorragenden pathologischen Anatomen als solche anerkannt wurden und auffallend gut zu transplantieren waren. Es ist besonders bemerkenswert, daß auch bei männlichen Mäusen, bei denen spontane Tumoren außerordentlich selten sind, positive Resultate erzielt wurden. B. Baisch hat in der Heidelberger chirurgischen Klinik die Versuche Schmidts nachgeprüft und bekam unter 70 Inokulationen einmal einen echten malignen Tumor. Da in den Schmidtschen Versuchen eine Transplantation von malignen Zellen ausgeschlossen war, so

darf es wohl als sichergestellt gelten, daß es möglich ist, durch Injektion von kulturell gewonnenen Mikroorganismen bösartige Neubildungen zu erzeugen. Da in den bösartigen Geschwülsten vielfach kein Mukor nachzuweisen ist, hält Schmidt den Mukor nicht für den eigentlichen Erreger der malignen Tumoren, er betrachtet ihn nur als den Träger des eigentlichen Parasiten. Jene Gebilde, welche er für Parasiten erklärt, können freilich nicht als solche anerkannt werden. Es handelt sich, wie auch Schuberg äußerte, um Fettkügelchen.

Durch die Entstehung von malignen Tumoren ist noch nicht erwiesen, daß der Mukor oder ein in ihm enthaltener Parasit der einzige oder hauptsächlichste Erreger der malignen Tumoren ist. Schmidt glaubt, daß der angeblich im Mukor enthaltene Parasit auch in allen menschlichen Geschwülsten vorhanden ist und will dies dadurch beweisen, daß der infizierte Mukor bei Geschwulstkranken eine spezifische Reaktion hervorruft, ganz ähnlich wie das Tuberkulin bei Tuberkulösen. Es ist jedoch dagegen einzuwenden, daß die Mehrzahl der Geschwulstkranken nicht reagiert und daß außerdem auch die positiven Reaktionen nicht beweisend sind, so lange nicht konstatiert wird, daß die gleichen Kranken auf gleiche Dosen von gewöhnlichem, nicht von Geschwulstkranken stammendem Mukor nicht reagieren, da auch eine nichtspezifische Reaktion vorliegen kann.

Zugunsten der Annahme eines infektiösen Agens lassen sich auch einige Versuche anführen, bei denen menschliches Geschwulstmaterial in Tiere eingeführt worden ist. Die Möglichkeit, daß die Tumorzellen in einem

Individuum einer ganz andern Tierart dauernd wachsen können, liegt ja nach allem, was wir wissen, nicht vor. Wenn also in diesem Falle eine Geschwulst entsteht, so kann es sich nicht um eine einfache Transplantation der Tumorzellen handeln, wie sie bei der Übertragung auf Tiere gleicher Art so häufig gelungen ist. Im allgemeinen geben die Injektionen von menschlichen Geschwulstteilen keine Veranlassung zur Entstehung echter Geschwülste. Es wurden zwar von vielen Beobachtern geschwulstartige Wucherungen erzielt; diese erwiesen sich jedoch bei genauerer Betrachtung als Granulationsgeschwülste des Bindegewebes, wie sie durch alle möglichen Fremdkörper hervorgerufen werden.

Eine besondere Form solcher Granulome erhielt neuerdings Lewin nach der Injektion eines Stückchens eines menschlichen Ovarialkarzinomes in die Bauchhöhle eines Hundes. Die entzündlichen Wucherungen, die bei diesem Hunde nach drei Wochen entstanden waren, gaben nach der Übertragung in die Bauchhöhle eines andern Hundes zu neuen, gleichartigen Geschwülsten Veranlassung. Die Überpflanzung glückte mit demselben Resultate noch in weiteren vier Generationen. Mikroorganismen konnten in dem wuchernden Gewebe nicht nachgewiesen werden. Ob hier eine infektiöse Erkrankung oder die Entstehung einer echten Geschwulst vorliegt, ist noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden, da nicht festgestellt wurde, ob die wuchernden Zellen jedesmal von dem neuen Wirte geliefert wurden oder von dem Ausgangstumor abstammten.

In einzelnen Fällen kamen nach der Inokulation menschlichen Geschwulstgewebes bei Tieren sichere ma-

ligne Tumoren zur Beobachtung. So fand Dagonet bei einer weißen Ratte im Netz, der Leber und der Milz karzinomatöse Knoten, 15 Monate nachdem er Stückchen eines menschlichen Hornkrebses des Penis in die Bauchhöhle gebracht hatte. Die histologische Diagnose, die von namhaften Pathologen bestätigt wurde, ergab Plattenepithelkrebs ohne Verhornung. Auch Werner sah bei einem alten Hunde, dem er ein menschliches Oberkieferkarzinom intrafaszial implantiert hatte, echte maligne epitheliale Neubildungen, die zu ausgedehnten Metastasen im ganzen Peritoneum führten. Da an einer der vier gewählten Implantationsstellen ein Tumor der betreffenden Art vorhanden war und ein sonstiger Ausgangspunkt nicht gefunden werden konnte, so liegt es nahe, anzunehmen, daß hier tatsächlich durch die Inokulation ein echter maligner Tumor entstanden ist. Eine vollkommen sichere Beweiskraft kommt derartigen vereinzelten Befunden jedoch deshalb nicht zu, weil es geradezu unmöglich ist, ein zufälliges Zusammentreffen mit einem unabhängig davon im Versuchstiere entstandenen Tumor auszuschließen. Immerhin sind die Befunde doch bemerkenswert. Die Möglichkeit, daß ein parasitäres Lebewesen die Ursachen der Wucherungen darstellt, besteht auch dann noch, wenn die im Versuchstiere entstandenen Geschwülste, wie in den genannten Fällen, nicht mit jenen des Ausgangstumors qualitativ genau übereinstimmten. Es wäre aber auch denkbar, daß schon der durch die Implantation des fremden Geschwulstmaterials gesetzte Reiz die Tumorbildung auslöst.

Diese Vielseitigkeit der Erklärung gilt auch für die

interessante Erscheinung, die Ehrlich und Apolant sowie Löb bei der fortgesetzten Transplantation von Mäusekarzinomen beobachteten. Sie fanden, daß nach der Transplantation von rein epithelialen Geschwülsten (echten Karzinomen) Spindelzellensarkome entstanden, wobei die epithelialen Elemente immer mehr schwanden und die bindegewebigen Formen immer mehr in den Vordergrund traten. Derartige Beobachtungen deuten auch darauf hin, daß man keineswegs immer bei dem Vorhandensein einer Mischgeschwulst, d. h. einer mehrere Gewebsarten enthaltenden Neubildung, stets an eine Entwicklungsstörung, bei welcher Gewebe mehrerer Keimblätter beteiligt sind, als Ausgangspunkt der Wucherung zu denken hat. Die oft zitierten Übergänge zwischen malignen Tumoren und Embryomen verlieren dadurch an Beweiskraft, da aus der gemeinsamen Wucherung mehrerer Gewebsarten nicht mehr mit Sicherheit auf die komplizierte Zusammensetzung des Ausgangsmaterials geschlossen werden kann.

Für das Vorhandensein einer infektiösen Ursache des Karzinoms hat man auch vielfach das gehäufte Vorkommen von Erkrankungen bei Tieren an bestimmten Orten angeführt. Morau war der erste, der auf diese interessante Erscheinung aufmerksam machte. Er brachte in einen Käfig, in dem sich nur gesunde Mäuse befanden, eine große Anzahl Wanzen, die aus einem Käfige mit karzinomkranken Mäusen entnommen waren, und beobachtete dann einige Monate später, daß fast alle Mäuse Karzinome bekamen. Die Übertragung fand so regelmäßig statt, daß er später die Wanzen direkt zur Inokulation benutzte. Borrel hat über mehrere Fälle von Krebsendemien bei

Mäusen berichtet. Er erhielt von einer bestimmten Züchterei im Verlaufe eines Monates drei Fälle des bekannten Mäusekarzinomes. Als er dann selbst die Züchterei besuchte, erfuhr er, daß in demselben Käfig seit zwei Jahren nicht weniger als 20 Geschwülste aufgetreten waren. Während dieser Zeit waren in der Züchterei etwa 200 Mäuse geboren worden. Wenn man bedenkt, daß diese Karzinome nur bei alten, zur Zucht verwendeten Weibchen auftreten und die meisten Jungen verkauft werden, so ergibt dies einen ganz enormen Prozentsatz. Bei sieben Mäusen, welche dieser Anstalt entnommen und im Institut Pasteur aufgezogen wurden, entstanden keine Karzinome; auch die Nachkommenschaft blieb vollkommen frei. Borrel erwähnt ferner, daß Girard bei einer Züchterei eine große Zahl von Mäusekrebsfällen beobachtet hat. Borrel selbst hat außerdem in einem Käfig während eines Jahres 5 bis 6 Fälle von Kankroid der Unterkiefergegend auftreten sehen, während später diese Geschwulstform nicht mehr von ihm beobachtet wurde. In den andern Züchtereien in Paris, die so viele Hunderte von Mäusen verkaufen, trat dagegen nie ein einziges Karzinom auf. Haaland gibt auch an, daß vier Fälle von Karzinom während eines Jahres in einem Käfig vorkamen, der eine Krebsmaus und gesunde Mäuse enthielt, obgleich letztere aus einer Züchterei stammten, die als karzinomfrei galt. Eine direkte Übertragung durch Verfütterung von Karzinomgewebe oder der Exkremente von Karzinommäusen gelang Borrel nicht. Ebensowenig wurde das Karzinom durch Bißverletzungen von Maus zu Maus übertragen. In neuester Zeit konnte er in einzelnen Primärtumoren Würmer nach-

weisen, und glaubt, daß diese für die Entstehung der Geschwülste durch Übertragung von spezifischen Erregern von Bedeutung sind. Es ist aber auch möglich, daß die Würmer selbst den Wucherungsreiz darstellen.

Hanau hat bei Ratten ein gehäuftes Auftreten eines Hornkrebses wahrgenommen. Er gibt an, daß drei Ratten mit Kankroid der Haut der Sexualorgane oder deren Umgebung im Züricher anatomischen Institute gefunden wurden. Alle Ratten dieses Institutes stammten von vier Tieren ab. Die genannten drei Fälle von Kankroid waren die einzigen Karzinomerkrankungen, die bei mehr als 100 Ratten im Verlaufe von sechs Jahren gefunden wurden. Löb beobachtete dagegen ein ebenso lokalisiertes Kankroid niemals, obgleich er viele Hunderte von Ratten untersuchte und auch vereinzelte andere Karzinomformen entdeckte. Es kann demnach kein Zufall sein, daß in dem Züricher Institute gerade diese Art des Karzinomes so verhältnismäßig häufig aufgetreten ist. Eine ähnliche Beobachtung hat man auch bei Rindern gemacht. Der gewöhnliche Sitz des Krebses ist bei diesen Tieren in Nordamerika der innere Augenwinkel. Löb und Jobson fanden nun eine Trift, auf der diese eigenartige Form des Karzinomes endemisch vorkam. Unter 2000 Tieren wurden jährlich 1—2 Fälle gesehen, das ist 50mal mehr, als der allgemeinen Statistik entspricht. Die umliegenden Züchtereien waren ganz frei.

Löb teilt außerdem auch bemerkenswerte Beobachtungen über Rattentumoren mit. Er fand bei Ratten zwei verschiedene Arten von Sarkomen der Schilddrüse. Die erste war cystisch, die zweite war nicht cystisch und bildete

den größeren Teil eines karzino-sarkomatösen Mischtumors. Das cystische Sarkom trat dreimal auf, und zwar eigentümlicherweise immer in dem pathologischen Laboratorium der Poliklinik von Chicago. Eine Ratte erkrankte nach der andern, nachdem die erste längst gestorben war, zu einer Zeit, als sich keine tumorkranken Ratten im Laboratorium befanden. Die zweite Form, die Mischgeschwülste, stammte dagegen aus einem ganz andern Laboratorium. Diese mikroskopische und makroskopische Gleichartigkeit der Tumoren jeder Endemie schließt einen Zufall bei diesen Befunden von häufigem Vorkommen maligner Tumoren aus. Sie weist darauf hin, daß eine bestimmte Ursache in allen diesen Fällen wirksam war.

Einen noch größeren Umfang besitzen die Endemien, welche Pick bei den Salmoniden feststellen konnte. In bestimmten ausländischen Fischzuchtanstalten tritt der bösartige Schilddrüsenkropf der Salmoniden bei einem bestimmten Alter der Brut immer wieder auf, und zwar erkranken 2—7 % der Tiere, meist im Alter über zwei Jahre. Bei den verschiedenen Fischarten derselben Zuchtanstalt kann sich die Erkrankung auf die Teiche einer einzelnen Art beschränken. Wildlebende Salmoniden können auch befallen werden. Sämtliche Salmonidenarten scheinen für die Erkrankung disponiert zu sein.

So interessant und wichtig derartige Beobachtungen sind, so läßt sich doch ein sicherer Schluß auf die Ätiologie zurzeit daraus nicht ableiten. Es liegt ja nahe, das gehäufte Vorkommen auf einen gemeinsamen Geschwulsterreger zurückzuführen, der an dem betreffenden Orte vorhanden ist. Speziell die von Morau und Haaland mit-

geteilten Beobachtungen lassen sich in diesem Sinne verwerten. Hier ist es aber nicht ausgeschlossen, daß die Geschwulstzellen selbst übertragen wurden, in ähnlicher Weise, wie dies bei Tieren der gleichen Art experimentell so häufig gelang. Bei den Mäusen Borrels, den Ratten Löbs und den Salmoniden Picks ist eine derartige Transplantation ausgeschlossen, da es nicht zu verstehen wäre, wieso sich die Geschwulstzellen gerade immer in jenem Organe ansiedeln sollten, welchem sie ursprünglich entstammten und nicht an der Implantationsstelle, wie dies bei den künstlichen Inokulationen stets der Fall war. Diese Endemien sind aber keineswegs für eine infektiöse Entstehung durchaus beweiskräftig. Es wäre hier ja auch denkbar, daß eine auf abnormer Keimesanlage beruhende, z. B. durch Inzucht hervorgerufene familiäre Disposition die Ursache für das verhältnismäßig häufige Erkranken eines bestimmten Organes abgibt. Leider konnte die Analyse der Entstehungsbedingungen nicht so eingehend vorgenommen werden, daß sichere Anhaltspunkte für das eine oder das andere der angeführten ätiologischen Momente zu finden gewesen wären. Bei den Mäuseendemien ist nicht einmal festgestellt, ob in den krebsfreien Züchtereien die Zuchtweibchen überhaupt so alt wurden wie jene Tiere, die erkrankten.

Derartige Anomalien, bei denen eine ganz bestimmte Geschwulstart sich an bestimmten Orten häuft, sind beim Menschen noch nicht beobachtet worden. Dagegen treten örtliche Anhäufungen von bösartigen Tumoren überhaupt in den Statistiken vielfach hervor. Dies gilt sowohl für ganze Länder, wie auch für einzelne Gemeinden, Straßen

und Häuser. Viele Autoren, vor allem Behla, Kolb und Sticker haben auf derartige Erscheinungen hingewiesen. Obgleich es keineswegs leicht ist, eine einwandsfreie Statistik diesbezüglich aufzustellen und große Fehlerquellen zu berücksichtigen sind, so kann man doch nicht annehmen, daß die zum Teile sehr sorgsam durchgeführten Erhebungen durchwegs zu Irrtümern geführt haben sollten. Über die Ursachen der Anhäufungen läßt sich aber zurzeit noch nichts Bestimmtes aussagen; es wurden drei Möglichkeiten hervorgehoben, die direkte Ansteckung, der Einfluß der Bodenbeschaffenheit, sowie endlich die Hereditāt. Für eine direkte Ansteckung wurde vor allem der Cancer à deux angeführt. Man glaubte, daß Ehegatten oder andere Personen, die ohne blutsverwandt zu sein in engem Kontakte wohnen, verhältnismäßig häufig nacheinander an Karzinomen erkranken. Weinberg und Gaspar haben demgegenüber darauf aufmerksam gemacht, daß bei der Häufigkeit des Krebses ein Vorkommen des Karzinoms bei mehreren Angehörigen des gleichen Haushaltes kein allzu seltenes Ereignis zu sein braucht, ohne daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den einzelnen Erkrankungen vorliegen muß. Nur wenn nachgewiesen würde, daß Leute, welche mit Karzinomkranken in enger Berührung zusammengelebt haben, ohne mit ihnen blutsverwandt zu sein, häufiger erkranken als dem Durchschnitte der betreffenden Lebensstufe entspricht, wäre ein kausaler Zusammenhang anzunehmen. Sie fanden nun bei ihren durchaus kritischen statistischen Untersuchungen über die bösartigen Neubildungen in Stuttgart fast keine nennenswerte Differenz zwischen den gefun-

denen und den auf Grund der Wahrscheinlichkeitsrechnung zu erwartenden Zahlen. Aber selbst wenn der Nachweis erbracht werden sollte, daß irgendwo die mit Karzinomkranken Zusammenlebenden häufiger erkranken als andere Leute, so wäre noch nicht ohne weiteres eine direkte, durch den Karzinomkranken vermittelte Infektion anzunehmen. Es müßte erst festgestellt werden, daß das endemische Vorkommen unabhängig von einer am Orte haftenden Schädlichkeit aufgetreten ist.

Man glaubte auch, gewisse Beziehungen zu den Wasserverhältnissen zu bemerken. Die Schlußfolgerungen, welche zu dieser Annahme führten, stehen jedoch auf einem äußerst schwankenden Boden. Meist werden die Ergebnisse der Forschungen auf ganz engen Gebieten in unberechtigter Weise verallgemeinert, wobei vergessen wird, daß an andern Stellen ähnliche Bedingungen vorhanden sind, ohne daß der Krebs besonders häufig auftritt. Kolb hat ausgedehntere statistische Studien gemacht, die sich über einen sehr großen Länderkomplex erstrecken und diese auch kritisch durchgeführt. Er stellte die Krebssterblichkeit für Bayern, Württemberg, Baden, Elsaß-Lothringen, Hessen, Sigmaringen, die Schweiz, Vorarlberg, Tyrol, Salzburg, Ober- und Niederösterreich, Steiermark, Kärnthen und Böhmen fest. Die Zahlen, aus denen sich die Statistik aufbaut, wurden nicht aus dem Verhältnisse der Krebstodesfälle zu sämtlichen Todesfällen entnommen, sondern, wie dies allein richtig ist, aus dem Verhältnis der Krebstodesfälle zu den Lebenden. Auch die Altersverhältnisse der Bevölkerung wurden tunlichst berücksichtigt. Das wichtigste Ergebnis seiner Arbeit ist

nun, daß die höchste Krebssterblichkeit in einer zusammenhängenden Länderstrecke gefunden wird, welche im Norden von der Donau, der rauhen Alb und dem Jura, im Süden von den Alpen begrenzt wird. Im einzelnen sind jedoch große Unregelmäßigkeiten zu verzeichnen. Kolb erblickt die Ursache für die erhöhte Krebssterblichkeit in der Art des Bodens. Dabei soll nicht der geologische Bau des Bodens an sich wirken, sondern seine physikalische und chemische Beschaffenheit. In letzter Linie soll die Feuchtigkeit maßgebend sein, da sich besonders an moorigen und sumpfigen Stellen häufiger Erkrankungen finden. Irgend welche Beziehungen zu bestimmten Rassen wurden nicht gefunden. So interessant und wertvoll derartige Beiträge zur Kenntnis der Karzinomausbreitung sein mögen, irgend einen sicheren Schluß auf die Entstehungs- oder Verbreitungsweise des Krebses vermag man aus derartigen Daten nicht zu ziehen; dazu sind die Beobachtungen doch nicht eindeutig genug. Einen ausschlaggebenden Einfluß können die Wasserverhältnisse doch wohl nicht besitzen, denn sonst müßte man enorme Unterschiede in der Häufigkeit des Krebses finden, wenn man trockene und wasserreiche Länder miteinander vergleicht. Derartige Differenzen sind aber bisher noch nicht bekannt geworden.

Bezüglich der Erblichkeit wurden vielfach sehr merkwürdige Einzelbeobachtungen veröffentlicht. Es gibt Familien, in denen durch mehrere Generationen hindurch ein Teil der Mitglieder an malignen Tumoren stirbt, wobei mitunter auch der Sitz der Erkrankung übereinstimmend gefunden wird. In der allgemeinen Statistik tritt die be-

sondere Anhäufung von malignen Tumoren in einzelnen Familien jedoch nicht sehr hervor, sobald man berücksichtigt, wie viele Erkrankungen schon nach dem durchschnittlichen Prozentsatz im Verhältnisse zu der Zahl und dem Alter der Familienglieder zu erwarten gewesen wären. Weinberg und Gaspar eruierten die Zahl der Krebsfälle bei den Eltern und Schwiegereltern verheirateter Karzinomkranker in Stuttgart, und es zeigte sich, daß von den Eltern 6,6% an malignen Tumoren gestorben waren, von den Schwiegereltern 5,9%. Der Unterschied ist also nur ein geringer.

Die Anhaltspunkte, welche wir aus den experimentellen und den statistischen Forschungen für die Ätiologie der malignen Tumoren gewonnen haben, reichen demnach nicht aus, um einen bestimmten Faktor — hereditäre Belastung oder Infektion — als Ursache des bösartigen Wachstums bezeichnen zu können. Es ist wahrscheinlich, daß die malignen Tumoren durch verschiedene Ursachen hervorgerufen werden.

Die Anschauungen, die wir über das Wesen der Malignität auf Grund des Tatsachenmaterials gewannen, läßt ebenfalls eine mehrfache Ätiologie zu. Die Veränderungen an den Zellen, die wir als Ursache des bösartigen Wachstums festgestellt haben, können ja sowohl durch kongenitale Mißbildungen, wie durch äußere Einwirkungen entstanden gedacht werden. Für die wichtigste Eigenschaft der malignen Zellen, für die verminderte Restitutionsfähigkeit der Wachstumshemmungen lassen sich die Entstehungsbedingungen genauer präzisieren.

Die Ursache kann zunächst eine primäre Keimesvaria-

tion sein. Die stärkste Mißbildung ist die, daß die Wachstumshemmungen von vornherein zu schwach sind, dann muß es sofort zu einem malignen Wachstume kommen, wie wir es in seltenen Fällen bei kongenitalen Tumoren beobachten. Es kann aber auch nur die Restitutionsfähigkeit der Wachstumshemmungen herabgesetzt sein, während die Wachstumshemmungen selbst zunächst noch normal ausgebildet sind. Um dieses abnorme Verhalten zu erklären, genügt schon die Annahme einer geringeren Mannigfaltigkeit der wachstumshemmenden Zellteile. Jede Schädigung durch äußere Reize erstreckt sich unter diesen Bedingungen auf sämtliche Wachstumshemmungen in fast gleich hohem Grade. Es können daher bei der Restitution nicht, wie bei normalen Zellen, ungeschädigte Teile vikariierend eintreten. Es ist daher möglich, daß schon durch einen einzigen Reiz eine Herabsetzung der Restitutionsfähigkeit aller Wachstumshemmungen hervorgerufen wird. Dadurch finden jene Tumoren ihre Erklärung, welche aus kongenital disponierten Zellen unter dem Einflusse eines einzigen Reizes hervorgehen, nachdem die mißbildeten Zellen lange Zeit hindurch, ohne abnormes Wachstum zu zeigen, geruht haben. Außer dieser Möglichkeit liegt noch eine zweite vor; es wäre nämlich denkbar, daß die Assimilationsfähigkeit der Wachstumshemmungen in derartig mißbildeten Zellen herabgesetzt ist. In diesem Falle würde, je nach dem Grade der Abschwächung des Assimilationsvermögens früher oder später ohne abnorme Reize schon durch den Abbau der normalen Reize die Umwandlung in maligne Zellen vor sich gehen können. Der Zeitpunkt, zu welchem dies Er-

eignis eintritt, wäre durch den Grad der Abschwächung der Assimilationsfähigkeit vorausbestimmt. Unter diesen Voraussetzungen lassen sich schließlich alle Tumoren auf kongenitale Mißbildungen zurückführen; dabei würde der Zeitpunkt des Manifestwerdens einerseits von der Größe der Abnormität, anderseits von der Art und Intensität der die Umwandlung beschleunigenden äußeren Reize abhängen. Nun fehlt aber, wie wir auseinandergesetzt haben, der strikte Beweis dafür, daß alle Geschwülste auf kongenitalen Momenten beruhen. Es erscheint daher als eine willkürliche Annahme, die Entstehung aus normalen Zellen ausschließen zu wollen.

Die erwähnten Reizversuche sprechen ebenfalls nicht gegen eine Umwandlung normaler Zellen in maligne, sie gestatten sogar einen Einblick in die Bedingungen, unter denen eine solche vor sich gehen könnte. Wir haben gesehen, daß unter gewissen Voraussetzungen eine Abnahme der Restitutionsfähigkeit der Wachstumshemmungen unter dem Einflusse der geprüften Reize zu konstatieren war und zwar dann, wenn ein Reiz von relativ starker Intensität ohne Erholungsmöglichkeit rasch hintereinander angewandt wurde, oder bei der Kombination verschiedener Reize. Diese Schädigung vollzog sich immer dann, wenn die Reizwirkung mehr oder minder alle die verschiedenen wachstumshemmenden Zellteile traf, so daß die Regeneration nicht von ungeschädigten Teilen ausgehen konnte. Es gelang jedoch niemals, malignes Wachstum zu erzeugen, da entweder die Läsion der Wachstumshemmungen nicht komplex genug war oder die lebenswichtigen Zellteile zu stark mitgetroffen wurden. Man

kann sich aber doch vorstellen, daß es andere Reize oder Reizkombinationen gibt, welche die Wachstumshemmungen entweder komplexer schädigen, oder sie elektiv treffen und die lebenswichtigen Zellteile relativ intakt lassen. Eine genügend komplexe Schädigung könnte auch dadurch erreicht werden, daß sehr verschiedene Reize nicht gleichzeitig, sondern nacheinander auf die Zellen einwirken; die Anpassung an die zeitlich vorhergehenden würde die Zelle so verändern, daß alle wachstumshemmenden Teile für die nachfolgenden Reize empfindlicher sind und von diesen leichter dauernd geschädigt werden können. Bei der Annahme komplexer Reize liegt es sehr nahe, an den Einfluß von Mikroorganismen zu denken. Diese könnten entweder nur die Umwandlung der gutartig wachsenden Zelle in eine maligne bewirken, aber nicht fortgesetzt die Wucherung derselben unterhalten oder aber dauernd an die Geschwulstzelle selbst gebunden sein. Die letztere Möglichkeit, gegen deren Annahme, wie erwähnt, schwerwiegende Bedenken zu erheben sind, ist auch im Lichte der Reizversuche die weniger wahrscheinliche. Die Wirkung dieser Parasiten würde den bekannten Reizen am allerentferntesten stehen; sie müßten die Wachstumshemmungen ganz komplex schädigen und trotz der fortgesetzten Läsion keine kumulative Wirkung auf die lebenswichtigen Teile ausüben.

Es ist eine sehr wichtige Aufgabe der Krebsforschung, festzustellen, welche äußeren Momente das Auftreten der bösartigen Geschwülste verursachen oder wenigstens begünstigen. Eine erfolgreiche Prophylaxe ist nur auf der Grundlage der ätiologischen Erkenntnis zu erhoffen.

Die Therapie ist nicht im gleichen Maße von der Erforschung der Ursachen abhängig. Was auch immer die bösartige Wucherung auslösen mag, die völlige Vernichtung der malignen Gewebe reicht unter allen Umständen aus, um das furchtbare Leiden zu beseitigen. Die therapeutischen Bestrebungen der nächsten Zeit können sich daher unabhängig von den Ergebnissen der ätiologischen Forschung darauf konzentrieren, die Tumorzelle selbst zu bekämpfen.